Leyden
Lane Medical Library

# PARENTERALE TOEDIENING VAN B. C. G.

H. D. BOER

1929

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/parenteraletoedi0000hend

# PARENTERALE TOEDIENING VAN B. C. G.

N.V. Boek- en Steendrukkerij Eduard IJdo — Leiden.

# PARENTERALE TOEDIENING VAN B. C. G.

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS Jhr. Mr. W. J. M. VAN EYSINGA, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID, VOOR DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DONDERDAG 11 JULI 1929, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR,

DOOR


## HENDRIK DANIËL BOER

GEBOREN TE UTRECHT.



N. V. BOEK- EN STEENDRUKKERIJ EDUARD IJDO — LEIDEN.

AAN MIJNE VROUW
EN KINDEREN.

*Het verschijnen van dit proefschrift stelt mij in staat U, Oud-Hoogleeraren, Hoogleeraren, Lectoren en Privaat-docenten der Medische en Natuur-Philosophische Faculteiten aan de Utrechtsche Hoogeschool voor het van U ontvangen onderwijs te danken.*

*Groote dank ben ik U, Hooggeleerde* Gorter, *Hooggeachte Promotor verschuldigd, voor de gelegenheid, die gij mij geboden hebt, om onder Uw leiding onderzoekingen te verrichten*

# INHOUD.


Blz.

Inleiding. . . . . 1

HOOFDSTUK I.

Kweekwijze en vaccin-bereiding . . . . . 5

HOOFDSTUK II.

Onderzoek naar de pathogene eigenschappen van de B. C. G. 10

HOOFDSTUK III.

Pogingen tot virulentieverhooging van B. C. G. . . . . 35

HOOFDSTUK IV.

Pogingen tot onvatbaarmaking van proefdieren met B. C. G. 49

HOOFDSTUK V.

Onderhuidsche toediening van B. C. G. aan kinderen . . . 69

Stellingen . . . . . 115

# INLEIDING*).

Met de ontdekking van de tuberkelbacil door Koch in 1890 was de weg gebaand voor onderzoekingen naar onvatbaarmaking tegen tuberculose. De verwachting, dat tuberculine of extracten van tuberkelbacillen voor dit doel geschikt waren, bleek weldra ijdel. Over de bruikbaarheid van doode tuberkelbacillen zijn de akten nog niet gesloten, doch het is de meening van het meerendeel der onderzoekers, dat de weerstandsverhooging, die men door middel van doode bacillen kan opwekken, slechts zóó gering is, dat practische toepassing niet in aanmerking komt. Toch zijn er wel enkelen, zooals Petroff[1]) en Langer[2]), die de oplossing van het vraagstuk in deze richting meenen te zien.

De fraaie onderzoekingen van Calmette[3]), Römer[4]), Kraus[5]) e. a. in 1905 en volgende jaren stelden in het licht, hoe een lichte tuberculeuse besmetting bij proefdieren, dezen een belangrijke weerstand kan geven tegen ernstige infecties. En toen men door de onderzoekingen uit de school van Ghon, van Pirquet en anderen ook ongeveer in deze jaren verricht, tot de overtuiging kwam dat de weerstand, dien de volwassen mensch als regel tegen een tuberculeuse infectie bezit, het gevolg is van het doorstaan van een lichte besmetting in de jeugd, waarbij zich

*) Het onderzoek, waarop dit proefschrift is gebaseerd, is bekostigd door de Studiecommissie der N. C. V. tot Bestrijding der Tuberculose.

[1]) J. Am. Med. Ass. 89, 1927, 284.

[2]) Med. Klin. 1927, No. 10.

[3]) Ann. Past. 29, 1905, 601; 20, 1906, 353; 21, 1907, 531.

[4]) Beitr. Klin. Tub. 6 en 11, 1908, 13 en 17, 1909.

[5]) Zentr. Bl. f. Bakt. Orig. 47, 1908, W. Kl. W. 23, 1910, 699.

ergens in het lichaam een haardje ontwikkelt, waarin na cicatriseering enkele levende tuberkelbacillen achterblijven, zag men theoretisch de mogelijkheid van onvatbaarmaking tegen tuberculose opgelost. Men behoefde maar een zeer lichte tuberculeuse infectie te verwekken, die op zich zelf niet gevaarlijk was. Waar nu een besmetting met virulente bacillen gevaren meebrengt, en practisch dan ook maar hoogst zelden geprobeerd is, kwam men er toe proefnemingen te doen met in virulentie verzwakte tuberkelbacillen. Al deze pogingen kunnen als mislukt beschouwd worden. De kiemen, die men gebruikte, konden te snel hun virulentie herkrijgen en waren daarom niet onbedenkelijk, of wel ze waren zoo avirulent, dat ze onwerkzaam waren geworden.

Met genialen blik heeft Calmette vooruitgezien, dat de eigenschappen, die op gal gekweekte tuberkelbacillen verwierven, iets beloofden voor de toekomst. Hij had opgemerkt, dat het toevoegen van een paar druppels gal aan een cultuur van tuberkelbacillen, wanneer men die in een mortier fijnwrijft, het loslaten van de bacillen, die in de cultuur steeds in dichte agglomeraten samenhangen, bijzonder bevordert. Toen hij er zoodoende toe kwam bovine tuberkelbacillen op een galvoedingsbodem (aardappel in 5 % glycerinegal) te kweeken, bleek een dergelijke cultuur zeer bijzondere eigenschappen te bezitten. In de cultuur, die een geheel ander aanzien heeft als de bekende tuberkelbacil-culturen, waren de bacillen niet aanwezig in moeilijk van elkaar los te maken agglomeraten, doch allen los van elkaar en men kon ze zonder moeite tot een homogene suspensie verwerken. De ziekmakende eigenschappen van deze bacillen waren bovendien anders geworden [1]). De daarmee opgewekte ziekteprocessen hadden meer neiging tot genezing, als experimenteele infecties gewoonlijk bezitten; de ziekteprocessen geleken ook meer op die, welke men bij natuurlijke infectie zag [1]). Met taaie volharding hebben

[1]) C. R. Ac. des Sc. 147, 1908, 1456 en 149, 1909, 716.

Calmette en Guérin deze cultuur toen 13 jaar lang, van 1906 tot 1919, op gal overgeënt om de 14 dagen, waarbij zij van tijd tot tijd de eigenschappen ervan in dierexperimenten nagingen. De virulentie werd na een aantal overentingen reeds duidelijk geringer en ten slotte was de virulentie zoover gedaald, dat zelfs groote hoeveelheden van deze bacillen door verschillende voor tuberculose vatbare diersoorten verdragen werden zonder schade voor de gezondheid. Intusschen hadden zij in deze reeks van jaren meermalen aangetoond, dat het gelukte met deze bacillen het weerstandsvermogen (vnl. bij runderen en apen) tegen experimenteele en natuurlijke infecties zeer te verhoogen. Sinds 1919 hebben zij de bacillen verder gekweekt op andere voedingsbodems, waarbij deze merkwaardigerwijze de eenmaal verworven eigenschappen behielden.

In 1919 vond Calmette in Weill-Hallé een clinicus, die bereid was de B. C. G. (afkorting van Bilié-Calmette-Guérin) ook aan kinderen toe te dienen. Werd het aanvankelijk schuchter bij slechts enkele kinderen, die aan groot besmettingsgevaar blootstonden, toegepast, in de daaropvolgende jaren gaf men het aan een steeds grooter aantal kinderen, totdat in 1924 het middel ook anderen in handen werd gegeven met de bedoeling het niet alleen toe te passen bij kinderen, die een groote besmettingskans met tuberculose liepen, maar aan alle kinderen.

Waar het vaccin preventief werkzaam is, en dus toegediend moet worden vóór besmetting heeft plaats gehad, acht hij het het rationeelst dit te doen in de eerste levensdagen.

De toediening geschiedt per os, omdat men dan kan partij trekken van de eigenschap van het darmepitheel van pasgeborenen om bacteriën te kunnen resorbeeren.

De toepassing van dit middel heeft zich sindsdien zóó verspreid, dat alleen in Frankrijk reeds meerdere tienduizenden kinderen met het vaccin behandeld zijn.

Sinds de B. C. G. ook anderen in handen is gegeven, zijn tal

van onderzoekers aan het werk gegaan de onderzoekingen van Calmette en zijne medewerkers te controleeren.

Ondanks een enorme hoeveelheid onderzoekingen, verschillen de meeningen over de waarde van het middel nog zeer.

Doel van mijn onderzoek is, te trachten door experimenteel onderzoek, klinische waarneming en literatuurstudie een oordeel te vormen over de waarde van de B. C. G. als voorbehoedend vaccin.

## HOOFDSTUK I.

### KWEEKWIJZE EN VACCIN-BEREIDING.

Calmette beschrijft in meerdere artikels, die hij aan de toepassing van B. C. G. wijdt, de wijze waarop men de B. C. G. moet kweeken, en het vaccin bereiden. De door ons gevolgde werkwijze wijkt slechts in kleinigheden van die van Calmette af. Om niet in herhalingen te vallen, zal ik daarom niet de beide werkwijzen achtereenvolgens beschrijven, doch alleen de door ons gevolgde, waarbij ik telkens de nadruk zal leggen op die punten, waarin wij van de regels van Calmette afwijken.

De bij mijn onderzoek gebruikte B. C. G. is een door Calmette rechtstreeks aan Professor Gorter gezonden cultuur op aardappel-glycerinebouillon, genummerd 349, die vanaf 12 Maart 1928 in het laboratorium van de Kinderkliniek te Leiden verder is gekweekt. Uitsluitend deze stam is gebezigd voor het bereiden van het vaccin voor kinderen.

Een andere stam heb ik gekweekt uit de fleschjes vaccin van het Rijks-Serologisch Instituut. Dit vaccin is 11 November 1927 op aardappelglycerinebouillon geënt en de daaruit verkregen cultuur is voortgekweekt. Met deze stam is een groot gedeelte van de dierproeven verricht.

Voor de stam van Calmette, die dus voor vaccinbereiding voor kinderen diende, heb ik gebruik gemaakt van de door Calmette aangegeven voedingsbodems: aardappel in 5 % glycerine-bouillon op een p. H. 7.2 gebracht, en de synthetische voedingsbodem van Sauton (asparagine 4, citroenzuur 2, bi-

kaliumphosphaat $K^2HPO^4$ 0.500, magnesiumsulfaat 0.500, ammoniakaalijzercitraat 0.050, glycerine 60, gedistilleerd water tot 1000), waarop de bacil groeit in den vorm van een dik, wit, geplooid vlies. Deze voedingsbodem is vooral dan geschikt, wanneer men over groote hoeveelheden B. C. G. moet beschikken. Na 3 à 5 weken werd de verkregen cultuur telkens overgeënt.

De raad van Calmette, om telkens na 10 over-entingen op de genoemde voedingsbodems, twee achtereenvolgende malen op gal (aardappel in 5 % glycerine-rundergal) te kweeken, hebben wij opgevolgd, in zooverre, dat wij de stam van Calmette, waarvan ons niet bekend was wanneer deze het laatst de galvoedingsbodems gepasseerd was, den 5den en 6den maal op gal overgeënt hebben.

De tweede stam heb ik behalve op de genoemde voedingsbodems ook op andere, voor tuberkelbacillen geschikte voedingsbodems gekweekt, waarop deze stam steeds goed groeide.

Het is mij gebleken, dat, wil men op een voedingsbodem van Sauton een rijkelijke oogst verkrijgen, men zorgen moet, dat de broedstoof niet aan trillingen (b.v. van de vloer) onderhevig mag zijn, anders toch zakt veel van de cultuur op den bodem van de kolf, en de cultuur mislukt dan soms geheel.

In de cultuur onderscheidt zich de B. C. G. van de tuberkelbacil door (vooral in bovinestam) bijzonder weligen groei, doch overigens zijn zij niet van elkaar te onderscheiden.

Microscopisch deed de B. C. G. uit de cultuur zich voor als een vrij kort en tamelijk dik zuurvast staafje, zeer vaak gegranuleerd. In het praeparaat is hij in niets te onderscheiden van de tuberkelbacil. Ook in andere opzichten heeft hij er vele eigenschappen mee gemeen: vormt o.a. tuberculine evengoed als de gewone bacillen.

Of het verschil in virulentie, het eenige waarin deze bacil grondig van een virulente tuberkelbacil afwijkt, verklaard wordt door een andere samenstelling van de vet- en wasachtige stoffen —

Berthelot en Mad^lle Amoureux[1]) vonden een quantitatief en qualitatief verschil in de met alcohol extraheerbare stoffen tusschen B. C. G. en bovine tuberkelbacillen — staat te bezien. Het is n.l. nog onbekend in welke andere opzichten de samenstelling en de stofwisseling van B. C. G. verschilt van die van gewone tuberkelbacillen.

Zelf heb ik onderzocht of ik eenige overeenkomst tusschen B. C. G. en bovine tuberkelbacillen, ter onderscheiding van humane tuberkelbacillen, kon ontdekken in het zuurvormend vermogen.

Th. Smith n.l. vond verschil in zuurvorming in glycerine-bouillon tusschen bovine en humane bacillen. Humane bacillen zouden, na korten tijd de bouillon minder zuur gemaakt te hebben, zuur gaan vormen; bovine daarentegen zouden van het begin van den groei af de bouillon alkalischer maken. Hiermede in overeenstemming waren de bevindingen van Gorter[2]).

Mijn onderzoek heeft betrekking op de vloeistof van Sauton, die ik verkoos boven de glycerine-bouillon, omdat op de Sauton zoowel de B. C. G., als de door mij gebruikte stammen van tuberkelbacillen, uitstekend groeiden, terwijl op de glycerine-bouillon de B. C. G. en bovine bacillen zich minder goed zouden ontwikkelen.

De tuberkelbacillen bij dit onderzoek zijn virulente bacillen, die ik gekweekt heb voor de infectie van mijn proefdieren (Hoofdstuk IV).

De bovine stam is mij welwillend afgestaan door Prof. de Blieck; de humane stam (genummerd O 1491 '23) door Dr. F. J. H. van Deinse, waarvoor ik deze heeren hierbij dank voor hunne bereidwilligheid. De B. C. G. is de bovengenoemde, verkregen van het Rijks-Serologisch Instituut.

1 Liter Sauton met 5 % ammoniakoplossing op een p H. 7.2 ge-

[1]) Ann. Past. 42, 1928, Suppl. 107.
[2]) Diss. Leiden, 1907.

bracht, wordt verdeeld over zes Erlenmeijer kolven van 300 cc. inhoud, die alle met 150 cc. gevuld en 20 minuten op 115° C. gesteriliseerd worden. Eén kolf wordt gebruikt om de reactie te bepalen: deze is nu p H. 7.1. Ter neutralisatie ten opzichte van phenolphthaleïne is benoodigd 0.55 cc. $^1/_{10}$ N. NaHO per 10 cc. De vijf resteerende buizen worden geënt: 3 met B. C. G., 1 met bovine, 1 met humane tuberkelbacillen en afgesloten met gummikapje in de broedstoof geplaatst.

Na 6 weken, als zich in alle kolven flinke cultures ontwikkeld hebben, bepaal ik wederom de reactie:

B. C. G. 1ste kolf: pH 7.4.
Ter neutralisatie t. o. van phenolphthaleïne: 0.64 cc. $^1/_{10}$ N. NaOH.

B. C. G. 2de kolf: pH 7.5.
Ter neutralisatie t. o. van phenolphthaleïne: 0.58 cc. $^1/_{10}$ N. NaOH.

B. C. G. 3de kolf: pH 7.5.
Ter neutralisatie t. o. van phenolphthaleïne: 0.58 cc. $^1/_{10}$ N. NaOH.

T.b.c. humane: pH 7.4.
Ter neutralisatie t. o. van phenolphthaleïne: 0.62 cc. $^1/_{10}$ N. NaOH.

T.b.c. bovine: pH 7.3.
Ter neutralisatie t. o. van phenolphthaleïne: 0.62 cc. $^1/_{10}$ N. NaOH.

Dus na 6 weken groei is de pH van de vloeistof een weinig naar de alkalische kant verschoven in alle kolven; ter neutralisatie t. o. van phenolphthaleïne is meer loog noodig dan te voren, zoodat dus de zuurgraad van de oplossing door titratie bepaald grooter is geworden (buffers). Alle stammen hebben in deze oplossing blijkbaar alcalische stoffen gevormd, en de onderlinge verschillen van de 3 stammen zijn, wat dit betreft zoo gering, dat men hieraan de stammen niet van elkaar kan onderscheiden.

Bereiding van suspensies van B. C. G. vereischt bijzondere zorg, vooral als men den B. C. G. subcutaan wil toedienen, waarbij ik het van belang acht, dat de bacillen zoo weinig mogelijk samen-

geklonterd zijn. Wij gingen aldus te werk: de bacteriecultuur wordt met platinaspatel van den aardappel afgelicht, of, bij een vloeibaren voedingsbodem op een filtertje verzameld. Na even droog gedrukt te zijn tusschen steriel, glad filtreerpapier, wordt alles gewogen op een steriel horlogeglas, alles overeenkomstig het voorschrift van C a l m e t t e. De gedroogde, nog vochtige bacillenmassa brengen we met het spateltje in een steriele dikwandige glazen ampul van ± 15 cc. inhoud, met lange wijde hals, en voor ongeveer $^1/_3$ gevuld met glasparels, waarbij $^1/_2$ cc. verdunningsvloeistof (4 % glycerine—1 % glucose in aqua dest.) is gevoegd. Direct daarna wordt de ampul dichtgesmolten en $^1/_2$ uur in een schud-machine energiek geschud. In de weer geopende ampul wordt nu zooveel verdunningsvloeistof bijgevoegd, dat 1 cc. vloeistof 10 of 20 mgr. bacillen bevat, de ampul wordt weer toegesmolten en nogmaals gedurende één kwartier geschud. De zoo verkregen suspensie wordt dan verder in kleine kolfjes verdund tot de vereischte sterkte. C a l m e t t e schudt slechts eenmaal 10 à 15 minuten in een niet toegesmolten kolf met enkele druppels vloeistof, om daarna tot de vereischte sterkte te verdunnen. Het is ons gebleken, dat langdurig, krachtig schudden wel noodig is wil men homogene suspensie verkrijgen, terwijl het schudden in een toegesmolten buis de beste waarborgen voor de steriliteit biedt. Het aldus bereide vaccin bevat grootendeels afzonderlijke bacteriën en nog maar heel weinig agglomeraten. De suspensies zijn steeds direct na bereiding gebruikt om een licht optredende auto-agglutinatie te voorkomen.

## HOOFDSTUK II.

## ONDERZOEK NAAR DE PATHOGENE EIGENSCHAPPEN VAN DE B. C. G.

### A. Invloed van parenteraal en peroraal ingebrachte B. C. G. op proefdieren.

#### 1. Bij Caviae.

Daar ik bij *intraperitoneale B. C. G. injectie* uitgebreide afwijkingen aantrof, komt het mij gewenscht voor, deze het eerst te beschrijven.

Met een suspensie van een van de eerste culturen spoot ik op 3 Januari 1928 2 caviae (no. 4 en 5) in, in de buikholte, met resp. 25 en 10 mgr. Beide caviae overleden op 24 Februari dus na 7½ week.

No. 4, die 220 gram woog, viel de eerste week 15 gram af, doch kwam daarna weer aan, en woog eenige dagen voor den dood 260 gram; no. 5, die bij het begin van de proef 165 gram woog, kwam van het begin af aan wekelijks aan, en woog enkele dagen voor den dood 190 gram. Twee contrôle-caviae waren in diezelfde periode resp. 70 en 30 gr. in gewicht toegenomen. Ziekteverschijnselen heb ik bij deze proefdieren niet waargenomen. 3 Weken na de injectie viel het me op, dat de buik van cavia 4 opgezet was, een week later was een tumor midden in de buik voelbaar.

**Sectie cavia 4.** Bij opening van de buik valt onmiddellijk het dikke opgetrokken omentum op, dat als een vaste grijswitte streng tegen de groote curvatuur van de maag ligt. Er bevindt zich een groot abces in ter grootte van een kerse-

pit, en meerdere kleinere abcesjes. Het buikvlies is intact, glad-glanzend, er bevindt zich een weinig vocht in de buik. Milt en lever zijn niet vergroot. De lymphklieren in de buik zijn wat gezwollen. Aan de borstorganen is niets bijzonders te zien.

Microscopisch *) : Omentum: Er is niets meer te bekennen van de oorspronkelijke structuur van het omentum. Het is één dikke weefselmassa, die gevormd wordt door ontstekingshaarden, die door breede lagen vezelig bindweefsel van elkaar gescheiden worden. De ontstekingshaarden zijn verschillend van grootte. Centraal treft men een of meer ophoopingen van polymorphkernige leucocyten aan, zoodat er abces-vorming is, die omgeven worden door een breede zône epitheloïde cellen, geïnfiltreerd met leucocyten. Langhanssche reuzencellen zijn ook aanwezig.

In het centrum van de abcesjes, waar de leucocyten degeneratie-verschijnselen vertoonen, is meermalen een groote klonter bacillen te vinden.

Meerdere gephagocyteerde bacillen vindt men door de haardjes verspreid, zoowel in de leucocyten als in epitheloïdeen reuzencellen.

Lever. Het leverparenchym ziet er normaal uit. In de capillairen veel leucocyten. Er zijn meerdere kleine haardjes aanwezig, steeds tegen een bloedvat (arteria centralis, misschien sublobularis), de grootste op doorsnede bijna zoo groot als een lobulus. Het zijn scherp begrensde productieve ontstekingshaardjes van epitheloïde cellen, lymphocyten, en slechts enkele polymorphkernige leucocyten; alleen in haardjes, waarin centraal een klompje bacillen aanwezig is, treedt een meer exsudatief karakter, zooals we dit in het omentum waarnamen, op den voorgrond. De bouw van de haarden is dus de typische bouw van een tuberkel, doch wijkt er in zooverre van af, dat er ook bloedvaten in kunnen doordringen, wat ik in enkele tuberkels waarnam. In het omentum was dit niet het geval.

Milt. Uitgezette sinus. Veel afbraakproducten in de pulpacellen. Geen tuberkels.

Longen. Zeer bloedrijk. Afgestooten epitheelcellen in de bronchi. Enkele emphytemateuse plekjes. Geen tuberkels. In milt en longen ook zuurvaste staafjes gevonden.

*) Dr. Lignac is zoo vriendelijk geweest de microscopische praeparaten met mij door te zien, waarvoor ik hem hierbij dank zeg.

**Sectie cavia 5.** Macroscopisch dezelfde bevindingen als bij no. 4. De abcesjes in het omentum zijn slechts klein.

Microscopisch: Omentum zelfde beeld als 4. In enkele abcesjes veel detritus van afgestorven cellen.

Lever. Multiple tuberkels tegen de vaten, soms uitpuilend in een vat zonder endotheelbekleeding er over. Meerdere tuberkels hebben zich ook ontwikkeld op de serosa in de incisuren van de lever.

In milt, longen en mesenteriale klieren geen afwijkingen. In de long wel enkele zuurvaste staafjes gevonden.

Na de vondst van deze intensieve afwijkingen besloot ik de ontwikkeling van deze processen na te gaan bij een reeks caviae. Daartoe spoot ik 6 caviae, nos. 21 tot en met 25, 5 mgr. B. C. G. in de buikholte. Op verschillende tijdstippen doodde ik telkens één van de dieren, waardoor ik mij een beeld kon vormen van het verloop.

Bovendien onderzocht ik, op dezelfde wijze als Metalnikow en Mme Secreteva[1]) het peritoneaal vocht, waarvan ik een weinig met een pipet Pasteur, waarmee men gemakkelijk de dunne buikwand doorboort, capillair opzoog, teneinde in microscopische uitstrijkpraeparaten, gekleurd volgens Ziehl—Neelsen en verdunde eosine (waarmee dan het protoplasma zacht rose gekleurd wordt) de celreacties op de ingespoten B. C. G. na te gaan. Ik deed dit vóór de inspuiting, na 1, 3, 24, 48 uur, 3, 4, 6, 13 en 31 dagen, en zag het volgende:

Vóór de injectie: enkele lymphocyten en eosinophile leucocyten.

Na 1 uur: polymorphkernige leucocyten vol, soms tot berstens toe, beladen met zuurvaste bacillen. Een klein aantal kleine eenkernige cellen (lymphocyten) die geen bacillen gephagocyteerd hebben. Nog veel vrije bacillen.

Na 3 uur: Veel celrijker vocht, louter polymorphkernige leucocyten, gedeeltelijk beladen met bacillen. Weinig vrije bacillen.

---

[1]) Ann. Past. 41, 1927, 301.

Na 24 uur: Zeer celrijk vocht. Polymorphkernigen in de meerderheid, gedeeltelijk beladen met bacillen. Enkele van de leucocyten die gephagocyteerd hebben, hebben een pyknotischen kern. Verder verscheidene groote éénkernige cellen, met vacuolen. Enkele van deze groote cellen, die ik daarom macrophagen zal noemen, hebben één of meer leucocyten met pyknotischen kern in hun lichaam opgenomen, waarmee de door die leucocyten gephagocyteerde bacillen tevens in deze macrophagen belanden. Weinig vrije bacillen.

Na 3 dagen: Polymorphkernige leucocyten gaan allengs verdwijnen van het tooneel. Sterke phagocytose. In sommige macrophagen wel bacillen, doch geen resten van polymorphkernigen meer aan te toonen. De bacillen in de macrophagen gedeeltelijk slechts zwak gekleurd door het carbolfuchsine (begin van lysis?). Geen vrije bacillen meer.

Na 4 dagen: Hetzelfde beeld.

Na 6 dagen: Nog steeds eenige leucocyten naast de macrophagen, waarin nog maar weinig bacillen.

Na 13 dagen: Het aantal cellen wordt geringer, meerendeels macrophagen, doch daarnaast nog leucocyten, en lymphocyten.

Na 31 dagen: Bijna uitsluitend lymphocyten.

Hierbij aansluitend geef ik de sectieverslagen.

**Cavia 21.** 3 Dagen na de injectie van 5 mgr. B. C. G. Op de injectieplaats een paar kleine abcesjes onder het buikvlies. Weinig vocht in de buikholte. Serosa intact. Omentum opgetrokken, wat verdikt, en vol witte knobbeltjes. In de overige organen macroscopisch geen afwijkingen.

Microscopisch: Omentum, waarvan hier en daar de oorspronkelijke structuur nog behouden is gebleven, vol abcesjes met agglomeraten van bacillen en een wal van jong woekerend bindweefsel aan de periferie.

Lever. Hier en daar wat vettige ontaarding. Veel leucocyten in de capillairen.

**Cavia 22.** Sectie 8 dagen na de injectie van 5 mgr. B. C. G. Bij het openen van de buik valt direct het worstvormige omentum op, dat sterker verdikt is dan bij de vorige cavia, en overigens hetzelfde aspect vertoont. Onder de rechter nier subsereus een erwtgroot tumortje. Lymphklieren in de buik een weinig gezwollen. Overigens geen afwijkingen.

Microscopisch: Omentum: Geheel opgegaan in de ontsteking. In de talrijke abcessen naast de polymorphkernige leucocyten ook lymphocyten en groote éénkernige cellen, veel reuzencellen. Een dikke rand epitheloïde cellen, die aan de periferie overgaat in nieuw-gevormd bindweefsel, waartusschen wat fibrine. Bacillen in overvloed opgenomen in de cellen, in reuzencellen soms groote hoeveelheden. Ofschoon in het centrum in de abcessen degeneratie en afsterven van cellen plaats heeft, treedt geen verkazing op.

Tumor onder de nier: blijkt een abces te zijn, opgebouwd uit dezelfde elementen als de omentum abcessen. Uitgebreide degeneratie van cellen, afzetting van fibrine.

Lever. Vele kleine tuberkeltjes, opgebouwd uit leucocyten en epitheloïde cellen, naast de venae centrales. Daarin en ook in Kupffersche cellen bacillen. Leucocyten in de capillairen.

**Cavia 23.** Sectie 14 dagen na de injectie van 5 mgr. B. C. G. Het omentum als een grijs-witte worst tegen de groote curvatuur van de maag. Darmen op één plaats samengebakken om een kersenpit-groot tumortje van dezelfde consistentie als het omentum, dat zich makkelijk laat verwijderen.

Milt en lymphklieren in de buik een weinig vergroot. Lever niet vergroot. Meerdere kleine grijze spikkeltjes in de lever. Borstorganen geen afwijkingen.

Microscopisch. Omentum. Rondom de abcesjes met centrale degeneratie en necrose enorme woekering van epitheloïde cellen. Het bindweefsel rondom gevormd, wordt vezelig. Het aantal bacillen is veel geringer geworden.

Tumor tusschen de darmen blijkt een lymphklier te zijn, die gedeeltelijk uit hetzelfde weefsel bestaat als het omentum. Hierin geen zuurvaste staafjes, doch wel eenige zuurvaste brokjes intracellulair.

Lever. Talrijke tuberkels, in de grootste waarvan een begin van verkazing. Hierin geen bacillen gevonden. Uitgebreide vettige ontaarding (door chloroformnarcose?).

**Cavia 24.** Sectie ruim 7 weken na de injectie van 5 mgr. B. C. G. De serosa is vrij. Omentum opgerold, een weinig verdikt, geen abcesjes.

Lever met enkele witte stipjes. Milt niet vergroot. Geen klierzwelling. Borstorganen geen afwijking.

Microscopisch: Bij het uitknippen van een stukje omentum is blijkbaar een stukje pancreas meegenomen, dat alleen in de coupes zichtbaar is.

Lever. Pericentraal uitgebreide vettige ontaarding (chloroformnarcose). In de coupes geen tuberkels.

Longen. Een duidelijk tuberkeltje interstitieel vlak bij een bronchiolus van epitheloïdweefsel met leucocyten.

**Cavia 25.** Sectie. Bijna 4 maanden na de injectie. Het gedeeltelijk opgetrokken en verdikte omentum zit met een slip aan het peritoneum pariëtale vast. Overigens geen afwijkingen.

Microscopisch: Omentum: in normaal omentumweefsel enkele scherp begrensde tuberkels met veel leucocyten en nog enkele bacillen herbergend.

Lever uitgebreide vettige ontaarding (chloroform narcose?) geen tuberkels.

Long: interstitieel diffuus, iets te veel bindweefsel, geen tuberkels.

**Cavia 26.** 11 maanden na de injectie, is oogenschijnlijk gezond en gegroeid van 270 gram op den dag na de injectie tot 570 gram na 11 maanden. Ook de 5 andere caviae waren totdat zij afgemaakt werden, normaal gegroeid.

De **inspuiting van B. C. G. onder de huid** heeft minder uitgebreide veranderingen tengevolge. In hoeveelheden van 5 mgr. of meer ingespoten verwekte de B. C. G. steeds een abces, voorafgegaan door een infiltraat, dat reeds na 2 dagen voelbaar kan zijn en waarin enkele dagen later fluctuatie is aan te toonen. Het aldus gevormde abces, dat een grootte heeft, het midden houdende tusschen een erwt en een boon, brak, aan zichzelf overgelaten, soms reeds na een week door, na 2 weken ongeveer ontlastte het een dikke brijige etter en ging korten tijd daarna in genezing over. De regionaire klieren vond ik meestal niet van beteekenis gezwollen. Hier volgen de verslagen van eenige op deze wijze ingespoten caviae:

**Cavia 2.** Op 3 Januari 1928 onderhuids in rechter dij aan de binnenzijde ingespoten met 25 mgr. B. C. G., heeft reeds

na een dag of 5 een abces waarover de huid hyperaemisch is. Op 17 Januari puilt het abces, dat zich als een hard, rond, scherp begrensd erwtgroot knobbeltje voordoet, uit; de huid is bovenop de koepel van het abces dun, het kost weinig moeite de huid te doorboren en de etter te ontlasten teneinde deze op eenige voedingsbodems te enten. Het abces fistelt eenige weken en geneest dan zoo volkomen, dat, toen ik het goed gegroeide dier op 25 September, dus na bijna 9 maanden, afmaakte, er geen spoor meer van te vinden was.

De lymphklieren in de lies waren wat vergroot. In borst- en buikholte vond ik geen afwijkingen.

Microscopisch. Lever: pericentraal vettige ontaarding (chloroformnarcose).

Milt. Sterk met bloed gevulde sinus wijzen op stuwing.

Longen. Emphysemateuse plekken wisselen af met luchtarme tot atelectatische plekken; aan de bronchi niets bijzonders.

Bij **cavia 3,** die ik tegelijk met de vorige met 10 mgr. B. C. G. had ingespoten op dezelfde wijze, ontwikkelt zich snel een abces, dat na een week reeds spontaan is doorgebroken en dan daarna snel geneest. Op 27 Maart, dus 11 weken na de injectie, overleed het dier aan onbekende oorzaak. Het was nooit goed gegroeid, woog 250 gr. bij het begin van de proef en 205 kort voor den dood.

Microscopisch vond ik geen afwijkingen.

**Cavia 18.** Op 5 April 1928 ingespoten met 5 mgr. B. C. G. weer op dezelfde plaats, sterft reeds 14 dagen later, voor dat het abces, dat na een week gevormd was, doorbrak; doodsoorzaak vermoedelijk een pneumonie. Overigens vond ik geen afwijkingen in de organen. Het abces sneed ik in zijn geheel uit, evenals de niet-vergroote liesklieren.

Microscopisch. Abces. Het abces wordt omkapseld door een vrij dikke laag nieuw-gevormd bindweefsel, die, daar waar het abces aan de spieren grenst, slecht ontwikkeld is, waardoor zelfs enkele spierbundels in het abces komen te liggen. Het nieuwgevormde bindweefsel, meerdere lagen dik, is in de buitenste lagen reeds vezelig, terwijl de binnenste lagen uit dicht opeengehoopte cellen met bleeke kern bestaan. Nieuwgevormde capillairen zijn tusschen deze cellen doorgedrongen. De kapsel is geïnfiltreerd met leucocyten. Het abces is in vakken verdeeld door met eosine rood gekleurde

structuurlooze schotten, vermoedelijk necrotische lamellen van het oorspronkelijk daar aanwezige bindweefsel. Bij zwakke vergrooting zijn in het haematoxyline-eosine praeparaat enkele vakjes donkerder gekleurd, waar dan een dichtere opeenhooping van polymorphkernige leucocyten meestal om een dichte massa bacillen blijkt te bestaan, terwijl de inhoud van het abces verder bestaat uit een mengelmoes van overwegend polymorphkernige leucocyten naast kleine éénkernige cellen en groote epitheloïde cellen. Hier en daar is necrose, en de pyknotische kernen van vele cellen wijzen op degeneratie.

Zuurvaste staafjes allerwegen, meest intracellulair tot in de buitenste lagen van de kapsel toe.

Lieslieren. Ook hierin een abcesje met de kenmerkende eigenschappen.

**Cavia 20.** Ook op 5 April 1928 onderhuids in de rechterdij ingespoten met 5 mgr. B. C. G., krijgt ook een abces, dat op 20 April nog niet is doorgebroken. Dit wordt geopend teneinde de etter voor verder kweeken van de B. C. G. daaruit te gebruiken. Het dier, oogenschijnlijk steeds gezond gebleven, is geregeld goed in gewicht toegenomen. Op 26 September 1928, dus bijna 6 maanden later, werd het gedood. Bij sectie was de injectieplaats niet terug te vinden.

Lieslieren niet vergroot, geen afwijkingen in de organen.

Van een inspuiting **in de bloedbaan,** waarbij men alle organen tegelijk met B. C. G. infecteert, mag men verwachten een eventueel schadelijken invloed van de B. C. G. het meest uitgesproken te zien.

5 mgr. B. C. G., ingespoten in het hart (zooals bij de sectie bleek in linker ventrikel), bij **cavia 8** op 3 Januari 1928, tastte mogelijk de gezondheid van het dier wel eenigszins aan, gezien de gewichtscurve, die bij dit dier van 335 gr. zeer vlak verliep na de injectie. Het dier overleed ruim 4 maanden daarna op 5 Mei 1928, nadat het in dien tijd slechts 10 gr. in gewicht was toegenomen (2 contrôledieren in denzelfden tijd 125 en 120 gr.).

Sectie. Een zeer mager dier. Op de injectieplaats in de linker ventrikel is een wit plekje zichtbaar, waar de beide pericardbladen met elkaar vergroeid zijn.

De bronchiale en mesenteriale lymphklieren zijn wat ge-

zwollen, doch overigens zijn macroscopisch geen afwijkingen te vinden.

Microscopisch. Hartspier. Een vrij groote, door een dun circulair bindweefsellaagje scherp begrensde tuberkel, van epitheloïdcellen met lymphocyten en enkele polymorphkernige leucocyten. In het midden wat necrose.

Lever. Multiple epitheloïde tuberkels in de buurt van de venae centrales, vaatloos, de grootste ongeveer de halve doorsnede van een lobulus innemend.

Milt. Meerdere haardjes tegen de Malpighische lichaampjes aan gelegen, bestaande uit hoopjes cellen,waarvan de kernen iets kleiner en donkerder waren dan die van epitheloïdcellen.

Mesenteriale lymphklieren. Een epitheloïd tuberkeltje aan de peripherie.

Long. Een verdacht haardje. Zuurvaste bacillen vond ik niet.

**Toediening per os.**

**Cavia 6.** Kreeg op 3 Januari 1928, zonder van te voren gevast te hebben, 20 mgr. B. C. G. per maagsonde en overleed 13 Januari, dus na 10 dagen. Bij de sectie vond ik als vermoedelijke doodsoorzaak een pneumonie, doch verder geen afwijkingen. In uitstrijkpraeparaten van lymphklieren uit borst, buik, lever, milt en longen, vond ik geen zuurvaste bacillen.

**Cavia 16** diende ik per os op 25 Januari 1928 met een pipet 20 mgr. B. C. G. toe, een zeer eenvoudige wijze van toediening, waarbij men met eenig beleid een cavia zonder morsen 1 cc. per os kan toedienen. Gedood op 8 Februari, dus na 14 dagen. Bij sectie vond ik de lymphklieren in de buurt van het duodenum iets vergroot. Aan het slijmvlies van de opengeknipte darmen vond ik geen ulcera. Geen zuurvaste staafjes in de uitstrijkpraeparaten van mesenteriale klieren.

Microscopisch. In lymphklieren, milt en longen geen afwijkingen.

**Cavia 17** kreeg op dezelfde wijze als de vorige op 25 Januari en 9 Februari 1928 resp. 20 en 40 mgr. B. C. G. toegediend en werd 26 September, acht maanden na de eerste

toediening, in uitstekenden voedingstoestand gedood. De lymphklieren in de buik zijn duidelijk vergroot, doch overigens geen afwijkingen. In uitstrijkpraeparaten dezer klieren trof ik geen zuurvaste staafjes aan.

Bij **cavia 57 tot en met 60** (dieren van 190 tot 310 gr.) diende ik B. C. G. per os toe, nadat de dieren 24 uur gevast hadden, en wel 20 mgr. op 23 October 1928. Gedood na resp. 2, 6, 14 en 21 dagen, hadden deze dieren geen afwijkingen in de inwendige organen, doch vond ik in de lymphklieren het volgende:

**Cavia 57.** Lymphklieren niet vergroot.
Microscopisch. Eenige zuurvaste staafjes in uitstrijkpraeparaten van mesenteriale lymphklieren.

**Cavia 58.** Halslymphklieren vooral rechts vergroot. De overige lymphklieren niet vergroot. In uitstrijkpraeparaten van hals- en mesenteriale klieren enkele zuurvaste staafjes, niet in die van de liesklieren.
Microscopisch. Halsklier. 2 groote abcessen, die wel sterk gelijken op B. C. G. abcessen, waarin ik echter noch zuurvaste staafjes, noch reuzencellen aantrof.

**Cavia 59.** Alle lymphklieren wat vergroot, alleen in uitstrijkpraeparaten van mesenteriale klieren eenige zuurvaste brokjes, waaraan geen bacilvorm te herkennen is, gedeeltelijk intracellulair gelegen.

**Cavia 60.** Alle klieren misschien iets te groot. Uitstrijkpraeparaten, gekleurd volgens M u c h, niet duidelijk.

2. **Bij Konijnen.**

Tweemaal was ik in het bezit van een nest pasgeboren konijnen. Het was mijn bedoeling geweest met deze dieren immuniseeringsproeven te nemen, doch een coccidiose epidemie, waaraan de dieren ten offer vielen, verijdelden deze pogingen. Bij 3 van deze dieren, aan wie ik B. C. G. per os had toegediend in de eerste 10 levensdagen, heb ik gezocht naar zuurvaste bacillen in de mesenteriale lymphklieren.

**Konijn 19.** 28 en 31 Juli 1928 telkens ¼ mgr. B. C. G. per os, stierf op 12-9-'28, dus 46 dagen na de eerste toediening.

**Konijn 23.** 28 en 31 Juli 1928 telkens ¼ mgr. B. C. G. per os, stierf op 13-9-'28, dus 47 dagen na de eerste toediening.

**Konijn 26.** 21 en 23 Augustus 1928 resp. ¼ en ½ mgr. B. C. G. per os, stierf op 21-9-'28, dus 31 dagen na de eerste toediening.

In de uitstrijkpraeparaten van de gekneusde mesenteriale lymphklieren van deze dieren heb ik geen zuurvaste staafjes kunnen aantoonen, evenmin in vele coupes van de klieren van konijn 26, waarin ik ook geen tuberkels vond.

3. **Bij Geiten.**

Bij jonge geitjes, die ik onderhuids even boven het borstbeen enkele mgr. B. C. G. inspoot, teneinde de beschuttende werking tegen experimenteele infectie met tuberkelbacillen daarvan te onderzoeken, ontwikkelde zich een infiltraat, dat na een dag of 4 voelbaar, gaandeweg scherper omlijnd werd, zoodat het zich 2 weken na de ontvangen inspuiting voordeed als een gespannen kyste, die, onder de daarover verschuifbare huid, beweeglijk in het subcutane weefsel lag. Noch koorts, noch eenige stoornis in de gewichtscurve volgde op de inspuiting. Klierzwelling constateerde ik niet. De zwelling ging nadat enkele weken na de injectie de grootte van een knikker bereikt was, slinken, doch bleef nog 3 à 4 maanden palpabel. Toch is zij daarna nog niet verdwenen, want ik vond bij de sectie 5 tot 10 maanden na de inspuiting nog een ongeveer speldeknopgroot afgekapseld abcesje met brijachtige soms eenigszins verkalkten inhoud, waarin nog vele zuurvaste staafjes te vinden waren.

Dat ook bij zwakke dieren een dergelijke B. C. G. injectie geen ziekteverschijnselen en geen generalisatie van de infectie veroorzaakte, werd duidelijk bij:

**Bokje 4,** een praematuur op 4 April 1928 geboren beestje, dat op 13 April 1928 onderhuids even boven het sternum werd ingespoten met 1½ mgr. B. C. G. Het beestje groeide wel, doch bleef graciel en werd daarom niet gebruikt bij de immunisatieproeven. Ongeveer een week voor zijn dood vertoonde hij ziekteverschijnselen: meteorisme, atactische gang, stond de laatste dagen vaak voorover gebogen met de kop tegen den hoek van een stalmuur geleund, at niet meer en stierf op 27 November 1928, 7½ maand na de injectie. Bij de sectie vond ik een afgekapseld abcesje ter grootte van een kleine erwt, zijdelings boven het borstbeen in het onderhuidsche bindweefsel, met kaasachtige inhoud, die veel zuurvaste staafjes bevatte. Geen klierzwelling van de okselklieren, evenmin van andere klieren of van de milt, ook overigens geen afwijkingen gevonden.

Van **Geit 2,** wier levensloop in hoofdstuk 4 wordt beschreven, en die gedood werd ruim 5½ maand na de B. C. G. injectie (en ruim 2 maanden, nadat zij met tuberkelbacillen geïnfecteerd was) sneed ik het afgekapselde abces uit en maakte daarvan eenige microscopische coupes: de inhoud van het abces is geheel necrotisch, mogelijk verkaasd, met meerdere verkalkte plekjes, en wordt omgeven door een wal van bindweefsel die in de buitenste lagen vezelig is, waarbinnen ook lagen jong celrijk bindweefsel geïnfiltreerd met lymphocyten, terwijl tegen den binnenwand fraaie epitheloïde cellen en reuzecellen liggen. In de necrotische massa ontelbaar vele zuurvaste staafjes, afzonderlijk en in kleine groepjes, doch niet in dicht samenhangende agglomeraten. Enkele bacillen zijn gephagocyteerd en dan alleen langs den rand van de necrotische massa.

Aan de hand van deze gegevens is het mogelijk een indruk te krijgen van de pathogene eigenschappen van de B. C. G. Mijn bevindingen in het kort resumeerende, kan ik dus dit er van zeggen: De door mij gebruikte B. C. G. stam heeft bij intraperitoneale, subcutane en perorale toediening in groote doses bij caviae, evenmin als bij subcutane toediening bij geiten (de konijnen, die ziek waren door coccidiose buiten beschouwing latende) merkbare ziekteverschijnselen ten gevolge, althans geen afwijkingen

van de gewichtscurve en (wat ik alleen bij de geiten controleerde) geen temperatuursverhooging. De gewichtscurve van de intracardiaal ingespoten cavia wijst er misschien wel op, dat op deze wijze in het lichaam gebrachte B. C. G. niet onschadelijk is.

Intraperitoneale injectie van B. C. G. heeft een mobilisatie van een groot aantal micro- en macrophagen tengevolge, die zich in de buikholte van alle bacillen, die al niet elders gevangen zijn (het net heeft waarschijnlijk al veel bacillen opgevischt, vooral de groote agglomeraten van bacillen), meester maken, en verder transporteeren, waarbij waarschijnlijk al eenige lysis in de macrophagen plaats vindt. Het meerendeel der bacillen komt dan al of niet met de hulp van de phagocyten in het omentum terecht, waarin eene ontsteking opgewekt wordt, die het verandert in een dik worstvormig orgaan. Het ontstoken weefsel is tuberculeus van karakter, zooals uit de histologische structuur blijkt (epitheloïdweefsel, reuzencellen), waarbij echter het groote aantal leucocyten opvalt, die plaatselijk tot abcesvorming aanleiding geven, vooral daar, waar zich een groot aantal bacillen genesteld heeft. Ofschoon wel degeneratieve en necrotische processen in de haarden gevonden worden, is er geen verkazing. Rondom de ontstekingsplaatsen heeft rijkelijk vorming van bindweefsel plaats. Over het geheel is er sterke neiging tot genezing, en we mogen aannemen, dat de kleine na 4 maanden nog aanwezige afwijkingen, ten slotte wel geheel zullen verdwijnen.

Enkele malen vonden we op de plaats der injectie of elders subsereus abcesvorming, wat wel het gevolg zal zijn van een laesie van het buikvlies daar ter plaatse door de injectienaald met binnendringen van een gedeelte der injectievloeistof. Al vonden we wel eens eene enkele adhaesie in de buikholte, vooral van het omentum met nabij gelegen organen of de buikwand, blijft het peritoneum vrij van ontsteking.

Tuberkelvorming in de lever, die in de meeste gevallen tamelijk uitgebreid is, bewijst dat een groot aantal bacillen hierheen ge-

transporteerd is, terwijl het aantal bacillen, dat de longen en de milt bereikt, dikwijls niet groot genoeg is om aanleiding tot tuberkelvorming te geven. Het afwijkende in deze tuberkels is dat men er nieuwvorming van bloedvaten in kan vinden.

De tuberkels hebben hetzelfde karakter als die in het omentum, doch bereiken niet die grootte en als regel blijft abcesvorming uit. Ook hier zijn ze afgekapseld, en genezen sneller als de grootere haarden in het omentum.

De injectie in de bloedbaan van 5 mgr. B. C. G. bij een cavia, verwekte tuberkelvorming in meerdere organen. De tuberkels, die na 4 maanden nog niet genezen waren, vertoonden hetzelfde goedaardige karakter.

Subcutane injectie van meerdere mgr. B. C. G. werd zoowel bij caviae als bij geiten gevolgd door abcesvorming. Het abces verraadt in de bouw van den wand duidelijk zijn tuberculeuze natuur. Terwijl bij de caviae het abces na een of meer weken doorbreekt, en daarna geneest, blijft het abces bij de geit bestaan, de inhoud wordt necrotisch, verkalkt en wordt gaandeweg geresorbeerd. Dit gaat evenwel uiterst langzaam en na 10 maanden is er nog een klein knobbeltje met kaasachtigen inhoud, waarin nog veel zuurvaste bacillen aanwezig zijn, over.

De ingestie per os van groote kwantiteiten bacillen leidde niet tot resorptie van bacillen in zoo groote getale dat tuberkelvorming in de mesenteriale lymphklieren daarvan het gevolg was. Wanneer ik de voorzorg nam de dieren 24 uur te laten vasten alvorens B. C. G. toe te dienen, waren er wel bacillen in de lymphklieren, niet alleen in de buik, maar soms ook aan de hals en in de lies te vinden, steeds echter in gering aantal en alleen in de eerste week na de ingestie en nooit zag ik tuberkelvorming. Hieruit moet ik dus concludeeren dat resorptie van B. C. G. bij caviae van uit het darmkanaal wel plaats vindt, maar heel gering is. Bij pas geboren dieren zou de resorptie beter zijn.

Alvorens nu conclusies te trekken uit het beschreven onderzoek, zal ik mijne bevindingen moeten aanvullen met die van anderen, waarbij ik tevens gelegenheid krijg tot vergelijking der resultaten.

De belangrijke vraag of B. C. G. schadelijk is voor proefdieren en eventueel dieren zou kunnen dooden, is met dit onderzoek niet te beantwoorden.

Wel komt het mij niet onmogelijk voor, dat de dood van enkele van mijn proefdieren, zooals caviae 4, 5 en 8, aan B. C. G. is te wijten. Ik kan dat echter niet bewijzen, daar ik dan een veel grooter aantal proefdieren had moeten inspuiten en vergelijken met contrôledieren. Wanneer bij dieren zulke uitgebreide afwijkingen ontstaan, als ik zag na intracardiale en intraperitoneale inspuiting, dan mag men toch zeker aannemen, dat er vele organen in hunne functie gestoord zijn, en het is ook niet verwonderlijk, als dit bij enkelen tot den dood zou leiden. Chiari, Nobel en Solé[1]) wijten, bij ontbreken van een andere doodsoorzaak, den dood van 4 (van 26) intraperitoneaal ingespoten caviae aan B. C. G. Duidelijk bleek ook in de onderzoekingen van Gerlach[2]) de intraveneuse injectie van een groote dosis bij geiten verre van onschadelijk. Na injectie van 35 mgr. bij twee geiten, werden deze dieren ernstig ziek, hadden koorts en vermagerden sterk, zoo zelfs, dat na 7 weken één dier in extremis was. De beide dieren werden toen gedood en hadden uitgebreide afwijkingen.

Hier staat evenwel tegenover, dat als regel de B. C. G. zonder schade door de proefdieren verdragen wordt, zooals mij ook bleek bij de caviae, die (behalve de 3 genoemden) oogenschijnlijk niet in hun gezondheid gestoord werden en regelmatig in gewicht toenamen.

Dat overigens de eene onderzoeker meer schade van B. C. G.

---

[1]) Zschr. f. Tub. 50, 1928, 24.

[2]) Zschr. f. Imm. Forsch., 51, 1927, 256.

bij proefdieren ziet dan de andere, zal wel niet alleen het gevolg zijn van een verschil in inzicht der onderzoekers, of van een verschil in gevoeligheid der proefdieren, maar kan men m. i. op rekening stellen van een verschil in virulentie van de gebruikte stammen. Vergelijk ik bijvoorbeeld de afwijkingen, die verschillende onderzoekers na intraperitoneale injectie van B. C. G. in de buikholte van caviae waarnemen, dan treft het verschil in intensiteit en uitbreiding der afwijkingen. Terwijl Elbert[1]) nooit tuberkels in het leverparenchym vindt, zien Kraus[2]), Lange en Lydtin[3]), en Zeyland[4]) deze slechts zelden, doch Chiari, Nobel en Solé[5]) en Korschun[6]) treffen ze steeds aan. Ook ik vond ze als regel. Bovendien is er ook in het algemeen eenig verschil in de intensiteit van de processen, die deze onderzoekers beschrijven. Zoo zagen Gerlach[7]) en Korschun[6]) eenige malen uitgebreide gegeneraliseerde afwijkingen van subcutane B. C. G. injectie bij caviae, wat andere onderzoekers niet zagen. Dit alles wijst er op, dat de virulentie van de B. C. G. niet steeds gelijk is, doch blijkbaar van stam tot stam kan wisselen binnen zekere grenzen. Wallgren[8]) meent bij de vaccinatie van kinderen ook opgemerkt te hebben, dat een en dezelfde stam in virulentie kan wisselen.

Wanneer wij thans willen nagaan, of de afwijkingen bij de proefdieren genezen, dient er eerst op gewezen, dat de B. C. G. niet bij alle proefdieren afwijkingen verwekt. Ofschoon ik bij het klein aantal proefdieren steeds afwijkingen zag optreden, ver-

---

[1]) Ann. Past., 42, 1928. Suppl. 76.
[2]) Zschr. f. Imm. Forsch., 51, 1927, 230.
[3]) Zschr. f. Tuberkulose, 50, 1928, 45.
[4]) Ann. Past., 42, 1928, 652.
[5]) Zschr. f. Tuberkulose, 50, 1928, 24.
[6]) Krankheitsforschung, 5, 1927, 1.
[7]) Zschr. f. Imm. Forsch., 51, 1927, 256.
[8]) J. Am. Med. Ass., 91, 1928, 1876.

melden velen, dat zij de afwijkingen slechts bij een gedeelte van hun proefdieren zien optreden, zoo Korschun[1]) bij 73.7 % van intracardiaal ingespoten- en bij 43 % van subcutaan en intraperitoneaal ingespoten caviae, Chiari[2]) bij 24 van 26 intraperitoneaal ingespoten caviae, Zeyland[3]) bij 13 van 14 intraperitoneaal ingespoten caviae. Dit zal een gevolg zijn van een verschil in gevoeligheid voor B. C. G., die speciaal bij caviae het duidelijkst tot uiting komt. Het eenige, wat ik in dit opzicht opmerkte was, dat Cavia 25 4 maanden na een intraperitoneale B. C. G. injectie van 5 mgr. slechts enkele kleine tuberkels in normaal omentumweefsel had. Hadden hier oorspronkelijk grootere afwijkingen bestaan, dan had ik daarvan toch zeker de littekens moeten vinden. Ook het ontbreken van tuberkels in de lever bij dit dier wijst er op, dat het proces een veel geringere uitbreiding heeft gekregen dan bij de andere dieren van deze serie.

Nu wijst de toenemende bindweefselvorming rondom de tuberculeuse processen vooral in het omentum bij caviae 21 tot 25 wel op neiging tot genezing, doch daarmede is niet bewezen, dat deze processen ook inderdaad geheel genezen zouden zijn na verloop van tijd. Dit bewijs is geleverd door Gerlach[4]) en Chiari, Nobel en Solé[4]), die door operatie eerst de uitgebreide processen in het net waarnamen, en later bij hetzelfde dier konden constateeren, dat alles genezen was. Het genezingsproces vereischt ongeveer een jaar. Gerlach[4]) zag althans na een jaar volkomen genezing; Tsekhnowitzer[5]) zag na een jaar nog enkele geënkysteerde abcesjes in het omentum; Elbert[4]) nam hetzelfde waar bij enkele dieren 10—14½ maand na de injectie.

---

[1]) Krankheitsforschung, 5, 1927, 1.
[2]) Zschr. f. Tuberkulose, 50, 1928, 24.
[3]) Ann. Past., 42, 1928, 652.
[4]) loc. cit.
[5]) Ann. Past., 40, 1926, nº. 10.

Suarez[1]) heeft geconstateerd, dat alle B. C. G. processen steeds tot volkomen genezing komen.

Het abces, dat na onderhuidsche injectie van een groote dosis B. C. G. bij caviae ontstaat, geneest als regel vrij snel, nadat de doorbraak het grootste gedeelte van de bacillen uit het lichaam geëlimineerd heeft. Bij mijn caviae zag ik na 11 weken, 6 mnd. en 9 mnd. geen afwijkingen meer. De doorbraak volgt als regel 2 à 3 weken na de injectie, en in het begin of het midden van de tweede maand is het gecicatriseerd (Elbert[2])). Toch kan de genezing ook langer duren: Selter en Blumenberg[3]) zagen bij 1 cavia (van 25) na 60 dagen nog een ulcus, en bij 3 caviae na 140—150 dagen verkaasde plekken en verkalkte knobbeltjes. Als regel breidt het proces zich niet verder uit dan tot in de regionaire klieren, waarin tuberkels ontstaan, zooals bij cavia 18. Het genezingsproces in deze klieren, die als regel niet veretteren, en alle in de eerste maand wat vergroot aanvoelen, vereischt verscheidene maanden, zooals Selter en Blumenberg[3]) konden aantoonen, door 5 maanden na de injectie de klieren in seriecoupes te onderzoeken. Een enkele maal overschrijdt de B. C. G. dit lymphklierstation, en vinden zij ook abcessen in de buikklieren.

Bij konijnen blijft na subcutane injectie dikwijls nog lang een etterhaard bestaan, zooals Lange en Lydtin[4]) vonden, die 7 maanden na de inspuiting nog bij de helft der dieren een etterhaard aantroffen, een enkele maal zelfs nog na 9 maanden. Sayé[5]) spoot een konijn 5 mgr. B. C. G. op een vaatarme plek in een oor, waarna een langdurige fisteling volgde, die meestal na 6 maanden, soms echter pas na 13 maanden geëindigd was.

---

[1]) W. Kl. Wschr., 1927, n°. 12.
[2]) loc. cit.
[3]) W. Kl. Wschr., 6, 1927, 1134.
[4]) Zschr. f. Tub., 50, 1928, 45.
[5]) Revue de la Tub., 7, 1927, 668.

Wanneer zooals bij geiten en runderen het onderhuidsche abces niet naar buiten doorbreekt, vereischt de resorptie, zooals ik bij mijn geiten zag, meer dan 10 maanden. Tsekhnowitzer[1]) geeft aan, dat bij geiten na 1 jaar geen plaatselijke afwijking is weer te vinden.

Injectie van B. C. G. in de bloedbaan geeft zoowel bij caviae als konijnen aanleiding tot de vorming van miliaire haardjes, die genezen. De intraveneuse injectie is vooral bij het konijn bestudeerd; Coulaud[2]) heeft hiervan een nauwkeurige beschrijving gegeven, terwijl Zeyland[3]) er op gewezen heeft, hoe de fijnheid van de suspensie verantwoordelijk is voor den aard van de tuberkels (zie onder).

De waarnemingen bij caviae en konijnen, aan wie ik B. C. G. per os toediende, leeren, dat B. C. G. in het darmkanaal wel geresorbeerd kan worden. De moeite welke het kost, om de bacillen in de lymphklieren terug te vinden, bewijst, dat de resorptie gering moet zijn. Daaruit meen ik ook te moeten verklaren, dat er geen bacillen meer zijn te vinden, als de ingestie eenige weken geleden is; en ook de afwezigheid van tuberkels in de mesenteriale lymphklieren wijst op geringe resorptie. Ten onrechte besluiten Chiari, Nobel en Solé[3]) uit het feit, dat zij bij enkele jonge caviae, 35 en 36 dagen na toediening van 4 mgr. B. C. G. per os, geen tuberkels in hun organen vinden, dat er geen resorptie plaats heeft. De mate van resorptie is blijkbaar ook wel zeer wisselend. Zoo vonden Lange en Lydtin[3]) nooit zekere tuberkels na B. C. G. per os, wel vergrooting van de mesenteriale klieren in de eerste weken na de toediening; één enkele maal 5 weken na de ingestie van 1 mgr. B. C. G. bij een volwassen cavia in een vergroote mesenteriale lymphklier, ophoopingen van groote

---

[1]) Ann. Past., 40, 1926, nº. 10.
[2]) Ann. Past., 41, 1927, 289.
[3]) loc. cit.

epitheloïde cellen en enkele reuzecellen. Gerlach[1]) zag bij enkele van de caviae, welke hij B. C. G. per os gaf een vergrooting van halsklieren, lichte miltzwelling en enkele kleine grijswitte haardjes in milt en lever. Bij pasgeboren dieren zou volgens Calmette de resorptie van bacillen in de darm veel beter zijn; toch is het m. i. zeer waarschijnlijk, dat de mate van resorptie ook op dezen leeftijd veel kan verschillen. Hierop kom ik nog nader terug.

Eerst wil ik nu nog een enkel woord wijden aan den microscopischen bouw van de tuberkels, die de B. C. G. verwekt. Evenals andere onderzoekers is ook mij het groote aandeel, dat de polymorphkernige leucocyten nemen aan de ontstekingsprocessen, opgevallen. De tuberkels onderscheiden zich verder van gewone tuberkels door de vaatvorming, waarop o. a. ook Elbert[2]), van Everdingen[3]), Gerlach[4]) en Zeyland[2]) de aandacht vestigden, door het uitblijven van verkazing en door de regressieve veranderingen, die tot genezing leiden. In de literatuur wordt wel meermalen gesproken over verkazing in de B. C. G. aandoening, maar daarmede wordt dan meestal op het macroscopisch aspect van de etter geduid; vrijwel alle onderzoekers vermelden dat de necrose, die in de B. C. G. aandoeningen kan optreden geen coagulatienecrose is. Ik zelf zag de necrose optreden op de plaatsen, waar een groot aantal bacillen gedeponeerd waren, bij voorkeur rond de dichte agglomeraten van bacillen. De tegenspraak in de bevindingen van Gerlach[2]) en Kraus[2]) en die van Coulaud[2]) over wel en niet optreden van necrose in de tuberkels bij het konijn na intraveneuse injectie van B. C. G., is verklaarbaar uit de hoedanigheid van de suspensie, zooals Zeyland[2]) in proeven kon aantoonen.

---

[1]) Zentral. Bl. f. Bakt. Orig., 104, 61.
[2]) loc. cit.
[3]) Diss. Utrecht 1928.
[4]) Zschr. f. Imm. Forsch. 51. 1927. 256.

Ten slotte wil ik nog vermelden, dat Tsekhnowitzer[1]) bij runderen meermalen langen tijd na de onderhuidsche vaccinatie met 100 mgr. B. C. G. niet-specifieke afwijkingen aan de serosae van borst en buikholte waarnam, in den vorm van hyperplasie, die door „cellules d'infiltration", zooals men die ook bij perivasculariti ziet, gevormd worden. In deze laesies vond hij geen zuurvaste staafjes. Bij andere onderzoekers heb ik mededeelingen van dezen aard niet gevonden.

De gevoeligheid voor tuberculine, die zich bij al mijn proefdieren, bij welke ik B.C.G. parenteraal toediende, ontwikkelde, was nog aanwezig 6, 8 en 10 maanden na de injectie. Volgens de onderzoekingen o. a. van Schuurmans-Stekhoven[2]) en Korschun[3]) is na een jaar de reactie als regel verdwenen, of al veel zwakker geworden. De reactie verrichtte ik bij caviae met bovine tuberculine, waarvan ik $^1/_{10}$ cc., 1 op 5 verdund, intracutaan in de geschoren buikhuid spoot. De reactie, die ik na 48 uur aflas, was bij de B. C. G. dieren zelden heftig, bestond uit een infiltraat, met meer of minder hyperaemie, en zelden necrose. Dit is in overeenstemming met de vele mededeelingen, die ik hieromtrent in de literatuur vond. Daarmede stemt ook overeen, dat als regel intraperitoneale injectie van tuberculine bij B. C. G. dieren geen doodelijken shock geeft (Balozet[4]), Kraus[5]), Fujoka[6])).

Het meest interesseert mij de tuberculinereactie bij caviae, speciaal bij pasgeborenen, aan welke men per os B. C. G. heeft toegediend, in verband met de gebruikelijke toediening per os bij pasgeboren kinderen. Nauwkeurige onderzoekingen hieromtrent

---

[1]) Ann. Past., 42, 1928, Suppl. 67.
[2]) Diss. Utrecht 1926.
[3]) Krankheitsforschung, 5, 1927, 1.
[4]) C. R. Soc. de Biol., 99, 1928, 1312.
[5]) Zentr. Bl. f. Bakt. Orig., 104, 1927, 65.
[6]) Zschr. f. Imm. Forsch., 58, 1928, 335.

zijn gedaan door Valtis en Saenz[1]): na 30 mgr. B. C. G. per os aan 12 caviae, constateeren zij, dat bij 8 de tuberculinereactie krachtig wordt, daarvan bij 4 slechts tijdelijk (3de—5de maand) en bij 4 langduriger, dat bij 2 slechts een zwakke reactie op tuberculine optreedt, en bij 2 in het geheel geen reactie. Nélis[2]) daarentegen vindt bij jonge caviae, die hij 30 mgr. in 3 doses van 10 mgr. toedient, de reactie verschillend lang na de ingestie positief worden, en op den 57sten dag bij allen positief; de gevoeligheid voor tuberculine bleef 6 tot 10 maanden aanwezig, met dien verstande, dat bij dieren, bij welke de reactie het spoedigst positief geworden was, deze zich het langst handhaafde. Terwijl Valtis dus het grootste gedeelte van de caviae gevoelig zag worden, nam Nélis bij allen een gevoeligheid waar. Beide echter zien een groot verschil in de mate en duur van de gevoeligheid der dieren, hetgeen wel niet anders is te verklaren, dan uit een verschil in de mate van resorptie. Het is dus waarschijnlijk, dat bij pasgeboren caviae, aan welke men een dosis B. C. G. toedient, die overeenkomt met ± ½ mgr. per gram dier (naar gewichtsverhoudingen zou dat voor een pasgeboren kind een dosis zijn van meer dan een gram) in de meeste gevallen zooveel geresorbeerd wordt, dat een gevoeligheid voor tuberculine zich ontwikkelt. Het zou de moeite loonen, ditzelfde te onderzoeken met kleinere doses B. C. G.

Aan het einde van het eerste gedeelte van dit Hoofdstuk gekomen, meen ik de volgende conclusies uit mijne onderzoekingen in verband met de gegevens van andere onderzoekers te mogen trekken:

1. De B. C. G. is een zwak virulente tuberkelbacil, die binnen zekere grenzen in virulentie wisselt.
2. Als regel doet de B. C. G. injectie proefdieren geen schade,

---

[1]) C. R. Soc. de Biol. 99, 1928, 1312.
[2]) C. R. Soc. de Biol., 97, 1927, 1453.

in exceptioneele gevallen echter wel, zoo zelfs, dat de dood kan volgen.

3. De B. C. G. afwijkingen zijn van tuberculeusen aard. De tuberkels onderscheiden zich in enkele opzichten van gewone tuberkels.
4. De B. C. G. afwijkingen bij proefdieren genezen. De genezing vereischt al naar de wijze van toediening en de dosis verschillend langen tijd, doch op zijn langst ruim een jaar.
5. De resorptie van B. C. G. in het darmkanaal is gering, bij pasgeboren dieren grooter dan bij oudere dieren, en wisselt individueel vrij sterk.
6. Na parenterale toediening van B. C. G. bij proefdieren en na perorale toediening van zeer groote dosis treedt een zwakke allergie voor tuberculine op.

**B. Invloed van B. C. G. op door diphtherietoxine verzwakte proefdieren.**

De invloed, die een verzwakking van het proefdier heeft, op de uitwerking van een B. C. G. inspuiting is reeds door eenige onderzoekers nagegaan, zoo door Tsekhnowitzer[1]), die bij 22 caviae, welke een paar weken tevoren een niet doodelijke dosis diphtherietoxine gehad hadden, langs verschillenden weg B. C. G. in groote dosis inbracht. De pathologisch anatomische processen bij deze dieren waren volkomen gelijk aan die welke hij bij zijn andere proefdieren had gezien. Ook proeven bij dieren met een vitamineloos diëet gaven geen andere uitkomsten. Elbert[2]) heeft nagegaan of bij caviae het buiten werking stellen van het reticuloendotheliale apparaat (miltexstirpatie en blokkade van het overige reticuloendotheliale apparaat door injectie van saccharas ferricus) invloed had op het verloop van de infectie

[1]) Ann Past., 41, 1927, 322.
[2]) Ann. Past., 42, 1928, Suppl. 76.

[illegible]

[illegible]

[illegible]

van de pleurabladen aan de bovenkwab van de linkerlong.

Microscopisch: Long: adhaesie is van ouden datum, bestaat uit vezelig bindweefsel, daaronder congestie met bloeding. Cellig infiltraat rondom een vat, waarin cellen met zuurvaste staafjes.

Portale lymphklier: in de klier zijn veel macrophagen met gephagocyteerde bacillen en leucocyten.

**Cavia 50.** Stierf 4 dagen later op 13 October 1928.

Sectie: Mager dier, een abcesje op de injectieplaats onder de serosa. Wat bloedig vocht in de buikholte. Darmen met elkaar verkleefd. Enkele vrij groote bleeke plekjes in de lever. Milt een weinig vergroot. Omentum verdikt en opgetrokken. In het hartezakje gestold bloed. Overigens geen afwijkingen.

Microscopisch: Lever: Een groote scherp begrensde plek, waar het leverparenchyn necrotisch is. (Protoplasma rood door eosine, kern niet gekleurd). Alleen rondom de vaten is een zone goed gekleurde, normaal uitziende cellen. Veel leucocyten in de bloedcapillairen.

**Cavia 54.** Stierf op 10 Januari 1929. Is niet geseceerd.

De overige caviae zijn ongestoord gegroeid.

Van 6 door diphtherietoxine verzwakte caviae sterven dus 7 en 11 dagen na een injectie van 20 mgr. B. C. G. in de buikholte 2 dieren, bij wie de infectie zich in pathologisch anatomischen zin niet virulenter voordoet dan bij andere caviae. Een andere sterft eerst na ruim 3 maanden, korten tijd nadat zij levende jongen geworpen heeft, en nadat zij evenals de andere goed gegroeid was, terwijl ook tuberculine injecties blijkbaar geen invloed van eenige beteekenis gehad hebben.

Hiermee wordt dus bevestigd, hètgeen anderen in uitgebreidere experimenten gevonden hebben, dat de B. C. G. zich in een verzwakt organisme niet virulenter gedraagt dan in een gezond, terwijl uit de proeven van v a n E v e r d i n g e n blijkt, dat de injectie van een hooge dosis B. C. G wel eenige schade doet aan het organisme.

## HOOFDSTUK III.

### POGINGEN TOT VIRULENTIEVERHOOGING VAN B. C. G.

Het vraagstuk, of het mogelijk is de B. C. G. virulenter te maken, eventueel de virulentie op te voeren tot die van de tuberkelbacillen, waaruit hij oorspronkelijk is ontstaan, is afgezien van theoretisch belang, van het allergrootste practische belang, want als het eens mogelijk bleek, dat de virulentie betrekkelijk gemakkelijk herwonnen werd, dan kon de B. C. G. niet langer beschouwd worden als een onschuldige voorbehoedende entstof.

Men kan bij het onderzoek hieromtrent op verschillende wijzen te werk gaan:

1°. Men kan door proefdieren in te spuiten met pus van B. C. G. abcessen of brei van met B. C. G. besmette organen, onderzoeken of een korter of langer durend verblijf in het dierlijk of menschelijk lichaam de virulentie verhoogd heeft.

Dergelijke proeven met materiaal van proefdieren afkomstig, zijn genomen o.a. door Gerlach[1]), Korschun[2]), Lange en Lydtin[3]), Tsekhnowitzer[4]), Leuret en Caussimon[5]), waaruit te concludeeren valt, dat virulentieverhooging niet plaats vindt. De proefdieren kregen meestal nadat zij sub-

[1]) Zschr. f. Imm. forsch., 51, 1927, 256 en Centr. Bl. f. Bakt. u.s.w. Orig., 104, 1927, 61.

[2]) Krankheitsforschung, 5, 1927, 1.

[4]) Zschr. f. Tub., 50, 1928, 45.

[3]) Ann. Past., 41, 1927, 322.

[5]) C. R. Soc. de Biol., 99, 1928, 1727 en 1981.

cutaan of intraperitoneaal ingespoten waren, pathologisch-anatomisch geen afwijkingen, en ontstonden er afwijkingen, dan waren ze gering, en hun uitgebreidheid ging parallel met de hoeveelheid in het materiaal aanwezige bacillen.

In het geheel niet in overeenstemming met de bovenvermelde ervaringen zijn de resultaten van Petroff[1]), die in 1 van 4 series proeven, reeds bij de 2de passage in de testikel van een cavia (7½—15 mgr. B. C. G. in testikel; na 1 à 2 weken brei van testikel bij een volgende cavia in de testikel gespoten, enz.) een gegeneraliseerde tuberculose kreeg, die in serie was over te enten.

Vermoedelijk heeft Petroff deze proeven verricht met dezelfde stam als waaruit hij door dissociatie van de kolonies een virulente stam meent gekweekt te hebben. Evenals dat met vele tuberkelbacillen gelukte[2]), was het hem met de B. C. G. mogelijk twee types van kolonies met verschillend uiterlijk (R en S) uit de oorspronkelijke stam te kweeken. Het type R gaf bij een cavia ingebracht kleine geneeslijke aandoeningen, het type S daarentegen een gegeneraliseerde tuberculose, die in serie was over te enten.

Deze opzienbarende vondsten konden niet door anderen bevestigd worden. Tsekhnowitzer[3]) zag op de platen wel de beide kolonies groeien, doch hij vond geen verschil tusschen de R en S kolonies, wat de virulentie betreft, doch bovendien merkte hij op, dat de kolonies na overenting hun morphologisch aspect niet behielden.

Calmette[4]) geeft een bewijs uit het ongerijmde, dat het feit niet kan bestaan. Hij redeneert aldus: Petroff zag 1 virulente kolonie op 50.000 niet virulente kolonies. Dus zou in de B. C. G. op 50.000 bacillen 1 virulente voorkomen, dus op 40.000.000 of

---

[1]) Proc. of the Soc. f. Exp. Biol. a. Med., 25, 1927, nº. 1.
[2]) Proc. of the Soc. f. Exp. Biol. a. Med., 24, 1927, 956.
[3]) Ann. Past., 42, 1928, Suppl. 67.
[4]) Ann. Past., 42, 1928, Suppl. 1.

1 mgr. B. C. G. 800 virulente bacillen. Als dat het geval was, dan zouden eenige mgr. B. C. G. bij een cavia steeds doodelijke t.b.c. moeten veroorzaken. Verder was de virulente kolonie van Petroff virulent voor een cavia, en heel weinig voor een konijn, en dus was het waarschijnlijk een humane bacil, terwijl de B. C. G. een bovine bacil is, en zoo zou het dan, volgens Calmette, een verontreiniging van de B. C. G. cultuur van Petroff moeten geweest zijn.

Volgens mededeeling van Calmette[1]) zijn ook noch Cantacuzène noch Kraus, noch hijzelf er in geslaagd, de proeven van Petroff te bevestigen.

Zoolang de proeven van Petroff niet door anderen bevestigd worden, ben ik geneigd met Calmette te veronderstellen dat de cultuur van Petroff met een tuberkelbacil verontreinigd is geweest.

Waar anderen op deze wijze nooit verhooging van virulentie vonden, heb ik zelf met materiaal van den cavia slechts eenmaal een dergelijke proef gedaan:

> **Cavia 5** spoot ik op 3 Januari 1928 10 mgr. van een 18 dagen oude cultuur in de buikholte. Den 24sten Februari d.a.v., dus 7 weken na dien, overleed het dier aan onbekende oorzaak. Een klein stukje van het verdikte omentum, waarin vele abcesjes, werd voor histologisch onderzoek bewaard, evenals een stukje lever en long waarin de B. C. G. ook bleek doorgedrongen (beschreven in hoofdstuk II). De rest van het omentum en de milt wreef ik fijn en spoot ik daarna in de buikholte van **cavia 14**, die 29 Maart d. a. v. overleed. Macroscopisch geen afwijkingen te vinden. In uitstrijkjes van mesenteriale lymphklieren vond ik geen zuurvaste bacillen.

In deze proef kan ik dus geen verhooging van virulentie aantoonen.

Al was gebleken, dat de B. C. G. na eenigen tijd in het organisme

---

[1]) W. kl. Wschr., 1928, 725.

van een cavia of konijn gehuisd te hebben, niet virulenter was geworden, van belang was ditzelfde ook te onderzoeken voor bacillen, die in het menschelijk organisme gehuisd hadden. Gelegenheid daartoe had ik doordat zich bij eenige kinderen, ingespoten met B. C. G., een abces ontwikkelde, met den inhoud waarvan ik een aantal caviae inspoot, t.w.:

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cav. 31 | krijgt | op | 2-8-'28 | in de buikholte | 1/4 | cc. | pus van | Willem Z. |
| „ 32 | „ | op | „ | onderhuids r. dij | 1/4 | „ | „ | „ |
| „ 33 | „ | op | 7-8-'28 | „ „ „ | 1/5 | „ | „ | Anton T. |
| „ 34 | „ | op | „ | in de buikholte | 1/5 | „ | „ | „ |
| „ 43 | „ | op | 31-8-'28 | onderhuids r. dij | 1 | „ | „ | Willem Z. |
| „ 98 | „ | op | 1-2-'29 | „ „ „ | 1/2 | „ | „ | Dina K. |
| „ 102 | „ | op | 11-2-'29 | „ „ „ | 1/2 | „ | „ | „ |
| „ 103 | „ | op | 22-2-'29 | „ „ „ | 1 | „ | „ | „ |
| „ 113 | „ | op | 30-4-'29 | „ „ „ | 1 | „ | „ | Leo H. |
| „ 114 | „ | op | „ | in de buikholte | 1 | „ | „ | „ |
| „ 115 | „ | op | „ | „ „ „ | 1/2 | „ | „ | Pieter P. |
| „ 117 | „ | op | 11-5-'29 | „ „ „ | 1/2 | „ | „ | „ |

**Cavia 32** overleed op 22-2-'29, dus ruim een half jaar na de inspuiting, aan pseudotuberculose (coccobacillen). Noch in de lies noch elders waren specifieke afwijkingen te vinden.

**Cavia 34** overleed op 27-8-'28 of ruim 7 weken nadat hij ingespoten was, doodgebeten door zijn vechtlustige kooigenooten, en had geen afwijkingen.

**Cavia 98** overleed reeds 9 dagen na de inspuiting, op 10-2-'29. Liesklieren rechts waren een weinig vergroot, een paar veretterde mesenteriale lymphklieren. In de etter na lang zoeken 2 plompe zuurvaste staafjes. De etter heb ik weer ingespoten bij:

**Cavia 101** onderhuids in rechterdij. Deze cavia leeft nog en is oogenschijnlijk gezond.

**Cavia 103.** Een dier, dat reeds voor proeven met diphterietoxine gediend had, overleed 13-3-'29, d. i. 19 dagen na de injectie. Enkele klieren in de buikholte waren veretterd, het omentum was wat bloedrijk. In de etter vond ik geen zuurvaste staafjes. Agar en bouillon met de pus geënt bleef steriel.

**Cavia 114** gedood op 23-5-'29, dus na 23 dagen. Links in de lever een geelwit plekje ter grootte van een gerstekorrel dat uitgesneden werd ter fixatie. Mesenteriale lymphklieren aan den grooten kant. In een uitstrijkpraeparaatje van lymphklieren hier en daar enkele zuurvaste korrels, 1 twijfelachtig staafje. Overigens niets afwijkends.

Microscopisch. Lever. Een tamelijk groote haard met centrale necrose, waarin brokstukken van kernen (karyorrhexis). Daaromheen uitgebreide proliferatie van bindweefsel, waaronder jonge typen van bindweefsel, en op Langhans reuzencellen gelijkende vormsels.

Mesenteriale lymphklier. Geen afwijkingen.

Long. Geen afwijkingen.

Bij de dieren, die in leven gebleven zijn, heeft zich een gevoeligheid van de huid voor tuberculine ontwikkeld, waaruit ik meen te mogen afleiden, dat zich in de etter, die ik inspoot, levende bacillen bevonden hebben, al is de levenskracht van de bacillen meestal niet zoo groot geweest dat deze zich in cultuur lieten brengen.

**Samenvatting.**

Van 12 caviae, die met etter van B. C. G. abcessen van kinderen waren ingespoten, overlijden er 4. Terwijl bij 2 de doodsoorzaak duidelijk niets met de inspuiting te maken heeft, en deze dieren ook geen specifieke afwijkingen hebben, is bij de beide anderen de doodsoorzaak weliswaar niet duidelijk, doch de verettering van een mesenteriale klier zou eventueel op te vatten zijn als de uiting van een verhoogde virulentie van bacillen, die het eerste lymphklierstation in de lies weten te passeeren. Het verbaast dan echter in de etter slechts bij één van beiden niet meer dan twee zuurvaste bacillen te kunnen vinden. Het feit, dat de inspuiting van die etter bij een cavia geen ziekteverschijnselen ten gevolge heeft, wijst niet op een virulentieverhooging van beteekenis. De leverhaard bij cavia 114 bewijst niet veel, daar geen zuurvaste bacillen gevonden zijn.

Zoo is uit deze proeven te concludeeren, dat een verblijf van eenige maanden in het menschelijk lichaam de virulentie van B. C. G. niet aantoonbaar verhoogt.

Ook door enkele andere onderzoekers zijn dergelijke proeven gedaan. Calmette[1]) verwerkte verschillende organen van een per os gevaccineerd kind, dat op den leeftijd van 6 maanden aan congenitale lues was overleden (zuurvaste staafjes in de mesenteriale lymphklieren), tot een brij, die hij bij een reeks caviae inspoot, met negatief resultaat. Ciuca[2]) deed hetzelfde eveneens met negatief resultaat. Parisot (naar Calmette[1]) spoot de etter van het B. C. G. abces van 11 personen van verschillenden leeftijd, in bij caviae, en ook zij zagen geen virulentieverhooging.

2°. Men kan trachten uit de door den B. C. G. verwekte afwijkingen de bacil terug te kweeken en dan de bacillen van dezen cultuur weer in te spuiten, waarbij de mogelijkheid bestaat passages in serie toe te passen. De moeilijkheid hierbij is, dat het terugkweeken niet altijd lukt. Als regel zijn de onderzoekers er niet in geslaagd, B. C. G., die langer dan 6 weken in het lichaam vertoefd had, terug te kweeken. Ascoli[3]) vermeldt, dat hij na 11 mnd. nog bacillen teruggekweekt heeft uit het abces van een rund, die onschadelijk waren voor een cavia. Korschun[4]) kweekte éénmaal 5 mnd. na de subcutane injectie bij een cavia uit de injectieplaats terug; Fujoka[5]) uit abcesjes in het omentum van een cavia na 7 mnd.. Als regel schijnt de vitaliteit van de bacillen na zekeren tijd zoo gering geworden te zijn, dat zij zich niet laten terugkweeken.

[1]) Ann. Past., 42, 1928, 1.
[2]) Ann. Past., 43, 1929, 168.
[3]) Ann. Past., 41, 1927, 314.
[4]) Krankheitsforschung, 5, 1927, 1.
[5]) W. kl. Wschr., 1928, 1220.

Tsekhnowitzer[1]) en Gerlach[2]) berichten over cultures gekweekt uit etter en exsudaat, die geen grootere virulentie bereikt hebben. Passages in serie verrichtte Elbert[3]), die na 4 passages geen virulentieverhooging verkreeg. Het eenige wat hem opviel was, dat de bacillen na intraperitoneale inspuiting een verhoogde neiging tot abcesvorming in de testikels vertoonden. De eenige die een virulentieverhooging van eenige beteekenis meent gevonden te hebben, is Korschun). Na 3 passages door caviae door middel van onderhuidsche injecties zag hij een zeer geringe verhooging van virulentie optreden, die voornamelijk door intraperitoneale injectie van de passagecultuur te constateeren viel, doordat de optredende afwijkingen dan reeds macrocopisch grooter waren dan met de oorspronkelijke cultuur en histologisch intensiever bleken. De volgende 3 passages zijn toen via de buikholte gegaan en daarna heeft hij verder tweemaal de testikels gepasseerd, omdat zijn indruk was, dat het proces na injectie in een testikel intensiever verloopt dan wanneer men elders inspuit. De gevonden virulentieverhooging gaat niet zoover, dat de bacil zich gedraagt als virulente tuberkelbacil. Maar bij gebruikmaking van een hoeveelheid van 10 mgr. bacillen, die in de buikholte worden gespoten, is de intensiteit en de uitbreiding van het ziekteproces toch vergroot. De ontstekingsprocessen op de injectieplaats en in het omentum zijn uitgebreider, de miliaire haarden in milt, lever en longen zijn veel talrijker en grooter, en de gezondheid van de dieren wordt ook sterker beïnvloed, zoodat zij vermageren. Histologisch is de aard van de processen echter nog dezelfde als met de oorspronkelijke B. C. G. stam: „productieve processen van epitheloïd karakter met neiging tot afkapseling van het proces, en verkazing".

[1]) Ann. Past., 42, 1928, 246 en Suppl. 67.
[2]) Zschr. f. Imm. forsch., 51, 1927, 256.
[3]) Ann. Past., 42, 1928, 76.
[4]) Krankheitsforschung, 5, 1927, 1 en Zentr. Blatt f. Bakt. u.s.w. Orig., 111, 1929, 297.

Thans mijn pogingen in deze richting:

**Cavia 20** wordt op 5 April 1928 ingespoten met 5 mgr. van een cultuur op glycerine-bouillon-aardappel van 24 dagen. 15 dagen later wordt het abces geopend en de etter na behandeling met 4 % NaOH, zooals Petroff dat aangeeft voor het kweeken van tuberkelbacillen uit verontreinigd materiaal, uitgezaaid op 5 Petroff voedingsbodems en 2 aardappelbuizen. Op 3 Petroff buisjes ontwikkelt zich een flinke cultuur. Bij **cavia 27, 28** en **29** wordt 7 mgr. hiervan onderhuids in rechterdij ingespoten op 19 Juni 1928. Bij allen ontwikkelt zich plaatselijk een abces. Door bijzondere omstandigheden had ik geen gelegenheid de etter weer te enten. **Cavia 27** overleed op 30 Juni, **cavia 28** op 1 Juli. De laatste werd niet geseceerd; bij **27** vond ik behalve het abces geen afwijkingen. **Cavia 29** is nog in leven. Van het abces, dat eind Juni reeds doorgebroken was, was op 9 Juli nog slechts een klein infiltraatje over, dat snel verder geresorbeerd is.

Van de culturen op Petroff had ik, toen de cultuur zich begon te ontwikkelen, overgeënt op 2 aardappelbuizen, waarop zich eerst na 2 maanden een flinke cultuur ontwikkeld had, die gebruikt werd om 4 caviae te infecteeren: **No. 35** en **36** krijgen 8 Augustus 1928 15 mgr. onderhuids in de rechterdij ingespoten, **No. 37** en **38** dezelfde hoeveelheid intraperitoneaal. De beide laatste caviae heb ik gedood door verbloeding op 27 Augustus, 19 dagen na de infectie. De afwijkingen bij de sectie gevonden waren niet anders dan de in Hoofdstuk II beschrevene. De omenta van beide tezamen wreef ik fijn in een mortier met 2 cc. physiologisch water, en spoot ik in bij **cavia 42** in de buikholte. Een maand later gedood, vertoonde hij geen afwijkingen in de buikholte. Op 20 Augustus had zich bij no. 35 en 36 een abces gevormd, de etter van de eerste spoot ik in bij **cavia 41** onderhuids in rechterdij, die van de laatste entte ik op 4 Petroff buisjes. Het lukte niet de bacillen in cultuur te krijgen. Het lijkt mij mogelijk, dat deze mislukking het gevolg is van den ouderdom van de gebruikte cultuur, waardoor de levenskracht der bacillen geleden kan hebben.

**Cavia 35** en **41** werden gedood resp. op 7 December en 28 September 1928. Bij sectie vond ik geen afwijkingen.

**Cavia 36** overleed 24 December 1928, na alleen de laatste

week afgevallen te zijn, terwijl hij eerst geregeld in gewicht was aangekomen. Bij de sectie bleken lever en milt doorzaaid te zijn met kleine grijswitte haardjes, die harder dan het parenchym waren; in de long waren ook enkele van dergelijke haardjes. Op uitstrijkpraeparaten van deze organen was geen zuurvaste bacil te vinden. Kweeken op agar toonde na 24 uur korte bacillen (pseudotuberculose?).

Microscopisch. Lever plaatselijk zeer sterke vettige ontaarding tot necrose toe. Tallooze acute ontstekingshaarden en abcesjes, waaromheen wel nieuw gevormd bindweefsel, doch waarin geen reuzencellen.

Milt. Chronische splenitis, zeer veel haemosiderinepigment. Ontstekingshaarden als in de lever.

**Samenvatting.**

15 Dagen na een onderhuidsche B. C. G. injectie bij een cavia, wordt uit het abces teruggekweekt. Met de B. C. G. van deze cultures worden 4 nieuwe dieren ingespoten, deels in de buikholte, deels onderhuids. Noch bij deze dieren, noch bij dieren, die met etter of organen van deze caviae zijn ingespoten, blijkt er iets van verhoogde virulentie.

Op 6 December 1928 spoot ik **cavia 95** en **96** 20 mgr. van een B. C. G. cultuur van ongeveer 3 weken op aardappelglycerine-bouillon in de rechterdij. Bij 95 alleen ontwikkelde zich een abces, waarvan de etter op 19 December na behandeling met 4 % NaOH op 3 Petroff buisjes geënt werd. Eerst bijna 2 maanden later, op 16 Februari 1929, werden in een buisje 2 kleine kolonies zichtbaar, die ik toen overentte op 2 aardappel-glycerine-bouillonbuizen, waarop ze welig groeiden, zoodat ik hiermede op 5 Maart d.a.v. **2 caviae No. 106** en **107** kon inspuiten, weder onderhuids in de dij. De etter van het abces, dat alleen bij 107 zich vormde, entte ik 15 Maart op 4 eivoedingsbodems volgens H o h n, op 2 direct, op 2 na voorbehandeling met 10 % $H^2SO^4$ op de wijze zooals H o h n aangeeft [1]). Op geen van de voedingsbodems mocht ik een cultuur zien groeien. De beide dieren zijn nog in leven, groeien goed en zijn oogenschijnlijk gezond.

[1]) Münch. med. Wschr. 73, 1926, 609.

**Samenvatting.**

13 dagen na een onderhuidsche B. C. G. injectie bij een cavia, wordt uit het abces teruggekweekt. Uit een abces, verwekt door de B. C. G. van de verkregen cultuur, kon 8 dagen na de injectie niet teruggekweekt worden.

3°. Een geheel andere wijze van werken is die, waarbij men gebruik maakt van **collodionzakjes**, die, gevuld met een suspensie van bacillen, in de buikholte van een proefdier gebracht worden. De poriën van een collodionvliesje zijn zoo klein, dat bacteriën evenmin als witte bloedcellen, er door kunnen dringen, doch de stofwisselingsproducten der bacillen kunnen naar buiten en ook voor de lichaamsvochten zijn de poriën groot genoeg om ongehinderd te passeeren, zoodat de bacillen in een collodionzakje in de buikholte gelegenheid krijgen zich in het organisme te ontwikkelen, zonder bloot te staan aan de aanvallen van cellen. Voor eenige bacteriesoorten is dit een zeer goede methode gebleken om de virulentie op te voeren; met B. C. G. waren tot nu toe geen proeven op deze wijze verricht.

De techniek van het vervaardigen en monteeren van de zakjes is niet eenvoudig. Mijn eerste proef is door onvoldoende bekendheid met de techniek niet geslaagd zooals ik wenschte, zooals nader zal blijken. Eerst toen ik de techniek volgde, die d'Hérelle[1]) aangeeft (hij gebruikte de collodionzakjes als ultrafilters), was mijn resultaat iets beter, al bevredigde het mij niet, dat toch ook toen nog een aantal witte bloedcellen kans zag in het zakje binnen te dringen. Naar ik veronderstel, weten deze door te dringen tusschen de wand van het glazen kapje, waarop het zakje met een zijden draadje vastgebonden wordt, en het collodion. Hier volgt het verslag van mijne proeven.

[1]) Le Bactériophage et son comportement.

Bij **cavia 39** en **40** wordt op 10-8-'28 een zakje met ongeveer 5 mgr. B. C. G. van een 8 weken oude cultuur (deze cultuur was langzaam gegroeid) in suspensie in de gebruikelijke verdunningsvloeistof in de buikholte gebracht. Beide dieren werden op 15-10-'28, dus ruim 2 maanden later, gedood, en de zakjes waaromheen het ontstoken omentum vastgegroeid was, verwijderd. De inhoud bestond uit een sterk troebele vloeistof, waarin het wemelde van zuurvaste bacillen, die grootendeels buiten de talrijk aanwezige leucocyten zijn gelegen. Veel detritus laat nog te gronde gegane leucocyten herkennen. Dat een aantal bacillen het zakje heeft weten te verlaten, getuigen een uitstrijkje van de mesenteriale klieren, en de microscopische coupes van het ontstoken omentum. Een weinig van het vocht uit de zakjes entte ik op 5 Petroff buisjes, die steriel bleven, en de rest spoot ik in bij **cavia 55** in de buikholte, en gedeeltelijk vulde ik hiermede een nieuw zakje, dat ik bij **cavia 56** in de buikholte bracht. Cavia 55 bleef gezond en kwam in gewicht aan, doch de meermalen geconstateerde gevoeligheid voor tuberculine bewijst wel, dat de bacillen uit de zakjes nog levend geweest moeten zijn. **Cavia 56** overleed op 24 Februari 1929. Een adhaesieve peritonitis om het zakje was de eenige gevonden afwijking. De inhoud van het zakje was kleurloos en helder. Door een ongelukkige samenloop van omstandigheden is verzuimd de inhoud er van nader te onderzoeken.

**Samenvatting.**

De inhoud van een collodionzakje, dat, gevuld met een B. C. G. suspensie, ruim 2 mnd. in de buikholte van een cavia heeft vertoefd, wordt ingespoten in de buikholte van een cavia, die daarvan geen stoornis in de gezondheid ondervindt. De virulentie van de B. C. G. was dus niet merkbaar verhoogd.

Een zakje, nu met betere techniek vervaardigd, bracht ik in bij **cavia 99** op 4 Februari 1929. Het zakje was gevuld met enkele mgr. B. C. G. van een 6 weken oude cultuur op glycerine-bouillon-aardappel in suspensie in de gebruikelijke verdunningsvloeistof. Ruim 6 weken later, op 20-3-'29, verwijderde ik het zakje, waarin de vloeistof heel licht troebel was (deze bevatte dan ook maar een klein aantal cellen).

Met een weinig van de vloeistof vulde ik een nieuw zakje, dat ik in de buikholte bracht bij **cavia 111,** waaruit ik het op 7 Mei 1929, dus na 7 weken, weer verwijderde, met een geel gekleurde vrijwel heldere vloeistof gevuld, waarin naast een klein aantal leucocyten een matige hoeveelheid bacillen aanwezig was. Wederom vulde ik nu een nieuw zakje met een weinig van deze vloeistof en bracht dit in bij **cavia 116.** De oorspronkelijke cultuur had ik zoodoende van 3 Februari af tot 7 Mei, dus gedurende ruim 3 maanden in de collodionzakjes in leven kunnen houden. Dat de bacillen in leven bleven, bewezen de telkenmale uit den inhoud der zakjes aangelegde culturen op Petroff voedingsbodems, die steeds gelukten, waarover aanstonds nader.

Telkens wanneer ik een zakje verwijderde, spoot ik een weinig van den inhoud in bij een paar caviae, om te onderzoeken of de bacillen virulenter geworden waren, en wel:

Inhoud eerste zakje 20 Maart 1929:

**Cavia 110** enkele druppels onderhuids rechterdij,

**Cavia 112** enkele druppels in de buikholte.

Inhoud tweede zakje 7 Mei 1929:

**Cavia 116** enkele druppels in de buikholte.

Deze 3 caviae vertoonen na de injectie geen ziekteverschijnselen en komen goed in gewicht aan. Ter plaatse van de injectie ontstaat geen zwelling. **Cavia 110,** na een maand op 20 April gedood, heeft geen afwijkingen, behalve een wat hyperaemisch omentum, waarin echter geen knobbeltjes. **Cavia 112** wordt op 23 Mei 1929, dus ruim 2 maanden na de injectie, gedood. Goede voedingstoestand. Niet de geringste afwijking te vinden.

Zooals ik reeds zeide, gelukte het de bacillen uit den inhoud der zakjes terug te kweeken. Op enkele van de op 20 Maart met den inhoud van het eerste zakje geënte Petroff buisjes, was op 20 April een begin van groei te bespeuren. De kleine kolonies werden overgeënt op 2 aardappelbuizen op 22 April, waarop zich snel een weelderige cultuur ontwikkelde. Met een suspensie van deze cultuur spoot ik dan 2 caviae in op 13 Mei 1929, en wel:

**Cavia 118** 20 mgr. in de testikels,

**Cavia 119** 20 mgr. in de buikholte.

De injectie in de testikels koos ik naar het voorbeeld van Korschun, omdat de kans op verhooging van virulentie bij een testikelpassage grooter schijnt te zijn dan bij een injectie elders, en de intraperitoneale injectie, omdat verhoogde virulentie zich het duidelijkst manifesteert bij deze wijze van toediening.

De testikels van **cavia 118** zijn 2 dagen na de injectie sterk vergroot en gespannen, de huid er over is hyperaemisch. De duidelijk zichtbaar blijvende zwelling neemt daarna gaandeweg weer af.

Bij **cavia 119** ontstaat op de injectieplaats een abces, dat 21 Mei naar buiten doorbreekt; dan is reeds duidelijk het gezwollen omentum door de buikwand heen te voelen.

Ook uit het tweede zakje kweekte ik de bacillen terug op Petroff voedingsbodems; de 7 Mei geënte voedingsbuisjes vertoonden een paar kleine culturen op 22 Mei, dus reeds na 15 dagen.

**Samenvatting.**

Vloeistof uit een collodionzakje, dat ruim 6 weken te voren, gevuld met een B. C. G. suspensie, bij een cavia in de buikholte is gebracht, wordt overgebracht in een nieuw zakje, dat bij een tweede cavia 7 weken in de buikholte vertoeft. Een gedeelte van den inhoud van het laatste zakje wordt in een derde zakje overgebracht. Vloeistof uit de beide eerste zakjes wordt bij caviae ingespoten, die daarna geen ziekteverschijnselen vertoonen. Uit beide zakjes worden bacillen teruggekweekt, waarmee caviae worden ingespoten. Voorzoover de proeven gevorderd zijn, is geen verhooging van virulentie geconstateerd.

Het is mijn bedoeling op deze wijze verder werkende een grooter aantal passages tot stand te zien brengen, om te trachten de virulentie op te voeren.

Voor zoover de proeven tot nu toe gevorderd zijn, kan ik concludeeren:

Een eenmalige passage door een cavia of een kind verhoogt de virulentie van de B. C. G. niet, althans niet aantoonbaar.

Kweeken van B. C. G. in collodionzakjes in de buikholte van een cavia heeft in 3 maanden de virulentie nog niet zoodanig verhoogd, dat reeds een klein aantal bacillen aantoonbare afwijkingen kan opwekken.

De aanvankelijk door enkelen geuite vrees, dat B. C. G. in het lichaam weer virulent zou kunnen worden, vindt vooralsnog geen rechtvaardiging in de op virulentie verhooging gerichte proeven.

## HOOFDSTUK IV.

### POGINGEN TOT ONVATBAARMAKING VAN PROEFDIEREN MET B. C. G.

#### A. Caviae.

De cavia beschikt over zoo weinig weerstandsvermogen tegen een infectie met tuberkelbacillen, dat besmetting met 1 bacil reeds voldoende kan zijn een doodelijke ziekte teweeg te brengen (Walther-Levinthal[1]). Wanneer het doorstaan van een lichte infectie met virulente bacillen nu bij minder gevoelige diersoorten, zooals het rund, en bij den mensch, een slechts relatieve immuniteit verwekt, is het niet te verwachten, dat een infectie met B. C. G. het weerstandsvermogen van een cavia zoodanig kan verhoogen, dat deze volslagen immuun zou worden tegen virulente infecties. De in grooten getale verrichte proefnemingen bij caviae leveren dan als regel ook niet anders op dan een geringe verhooging van den weerstand, zich uitend in langeren levensduur van de met B. C. G. voorbehandelde caviae, doch nooit een overwinnen van een virulente infectie.

Calmette[2]) zag van subcutane of intraperitoneale B. C. G. injecties geen succes, daarentegen van B. C. G. per os bij jeugdige caviae in de hoeveelheid van $6 \times 10$ en $4 \times 20$ mgr. wel, wanneer hij 3 maanden later 5 mgr. bovine tuberkelbacillen per os toediende; de dieren leefden dan alle langer dan contrôles, doch bleven geen van alle vrij van tuberculose.

---

[1]) Zschr. f. Hyg. u. Inf. Kr., 1927.

[2]) Vacc. préventive. Masson et Cie, 1927.

De overige onderzoekers, waarvan ik noemen wil Chiari, Nobel en Solé[1]), Dwykoff en Massurowski[2]), Gerlach[3]), Heymans[4]), Imamura en Takahashi[5]), Lange en Lydtin[6]), Satake[7]), Schuurmans Stekhoven[8]), Selter en Blumenberg[9]), Tsekhnowitzer[10]), zien voor een klein deel geen effect van een voorafgaande toediening van B. C. G. (o. a. Schuurmans Stekhoven), maar de meesten hebben meer of minder succes gehad. De toegediende dosis B. C. G. en de wijze waarop deze is ingebracht, loopt bij de verschillende onderzoekers zoo uiteen, evenals de dosis virulente bacillen waarmee geïnfecteerd wordt, dat de resultaten niet met elkaar te vergelijken zijn. Bijzondere vermelding verdient het onderzoek van Rist en Mlle. Misiewicz[11]), die, in vervolg op vroegere onderzoekingen[12]), waarin Rist de weerstand van caviae met een latente tuberculeuze besmetting tegen een virulente reïnfectie nagegaan had, thans vergeleken de weerstand van zulke geïnfecteerde caviae met caviae bij wie zij 5 mgr. B. C. G. subcutaan hadden ingebracht. Het bleek dat de laatsten, dus de B. C. G. caviae, een duidelijk krachtiger weerstand boden dan de eersten.

De genoemde onderzoekingen houden zich geen van alle bezig met de vraag of het al of niet aanwezig zijn van gevoeligheid voor

---

[1]) Zschr. f. Tub., 51, 1928, 354.
[2]) Ann. Past., 41, 1927, 1194.
[3]) W. kl. W., 42, 1928, 1083.
[4]) C. R. Soc. de Biol., 95, 1926, 242.
[5]) Ann. Past., 41, 1927, 1330.
[6]) Zschr. f. Tub., 50, 1928, 45.
[7]) Ann. Past., 41, 1927.
[8]) Diss. Utrecht 1926.
[9]) Klin. Wschr. 6, 1927, 1134.
[10]) Ann. Past., 41, 1927, 322 en 42, 1928, 246 en suppl. 67.
[11]) Ann. Past., 42, 1928, 945.
[12]) Ann. de Méd. I, 1914, 310 en 375.

tuberculine in verband staat met de verhoogde resistentie. Het interesseerde mij bijzonder dit te onderzoeken, omdat men nog niet met zekerheid weet of allergie ten opzichte van tuberculine en immuniteit tegen t.b.c. steeds samengaan, dan wel of, zooals Calmette meent, immuniteit ook zonder hypersensibiliteit voor tuberculine kan bestaan.

Mijn onderzoek nu had tot doel na te gaan:

1°. hoe vaak zich bij caviae, wien B. C. G. per os was toegediend in groote dosis, een allergie voor tuberculine ontwikkelt;

2°. of er bij deze caviae, in vergelijking met niet-voorbehandelde caviae, iets van verhoogden weerstand is te bespeuren tegen infectie met virulente tuberkelbacillen;

3°. of er onder de voorbehandelde dieren eenig onderscheid in weerstandsverhooging blijkt tusschen de allergische en niet-allergische dieren.

Deze proeven zijn gedaan bij weliswaar jeugdige, doch niet pasgeboren caviae, zoodat men er aan zou kunnen twijfelen of bij deze dieren wel resorptie van bacillen door den darmwand plaats had gehad. Van tevoren had ik mij er echter van overtuigd, dat bij caviae wel resorptie plaats vindt, al is bij pasgeboren dieren het epitheel van den darmwand, dat nog niet met een beschuttende slijmlaag is bedekt (Disse[1]), waarschijnlijk beter doorgankelijk voor bacillen. (Zie hierover in hoofdstuk II, caviae 57 tot en met 60).

Voor dit experiment had ik de beschikking over 30 caviae met een gewicht van 130 tot 470 gram, genummerd 61 tot en met 90.

Aan **20 caviae, nummers 61** tot en met **80,** diende ik per os op 5 en 7 November 1928 beide malen 10 mgr. B. C. G.

[1]) Berl. kl. Wschr., 1903, 4.

toe, gesuspendeerd in 1 cc. verdunningsvloeistof, nadat de dieren telkens 24 uur nuchter waren geweest; **nummers 81** tot en met **90,** die als contrôle dienden, werden niet voorbehandeld.

De gevoeligheid voor tuberculine onderzocht ik bij de B. C. G. dieren door middel van de reactie van Mantoux in de geschoren buikhuid met $^1/_{10}$ cc. van 1 op 5 verdunde bovine tuberculine op 5 en 29 Dec., d.i. 30 en 54 dagen na de eerste B. C. G. toediening. Op den eersten datum reageerde cavia 63 positief met hyperaemie en infiltraat, die de volgende maal niet meer reageerde, terwijl 5 andere caviae, n.l. 62, 65, 66, 74 en 75, een dubieuse reactie met alleen een gering infiltraat vertoonden; op den tweeden datum reageerde alleen cavia 73 met een klein infiltraatje. Van de 20 dieren waren voor het onderzoek naar de tuberculine gevoeligheid reeds 6 intercurrent overleden, zoodat dus van 14 dieren 1 tijdelijk een duidelijke reactie en 6 een dubieuse reactie hadden.

Deze 14 dieren en 6 contrôles (4 van de contrôledieren waren ondertusschen intercurrent overleden) infecteerde ik op 2 Januari 1929, d.i. 58 dagen na de eerste B. C. G. toediening met $^1/_{100000}$ mgr. bovine tuberkelbacillen gesuspendeerd in ½ cc. verdunningsvloeistof ingespoten in de buikholte ($^1/_{1000}$ mgr. was intraperitoneaal doodelijk gebleken voor een cavia na 7½ week, $^1/_{10000}$ mgr. na 7½ week, $^1/_{100000}$ mgr. na 20 weken).

De 14 B. C. G. caviae stierven na 9, 19, 35, 37, 45, 53, 55, 56, 59, 60, 61, 73, 98 en 100 dagen, of gemiddeld na 54 dagen.

De 6 contrôledieren stierven na 7, 37, 52, 52, 83, 88 dagen of gemiddeld na 53 dagen.

De 7 dieren met positieve en dubieuse tuberculine-reactie sterven na 19, 45, 53, 56, 60, 61, 73 dagen of gemiddeld na 52 dagen.

De eene cavia met uitgesproken positieve tuberculine-reactie sterft na 73 dagen.

Wat den levensduur betreft, blijkt dus niet het geringste van een beschuttende werking van de voorafgegane B. C. G. ingestie. Ook is er geen verschil tusschen de caviae die een meer of minder duidelijk positieve tuberculine-reactie vertoonden en die met een negatieve. Bovendien bleek er in de gewichtscurve van de beide groepen geen onderscheid te zijn.

**Samenvatting.**

Na ingestie van een hoeveelheid van $3 \times 10$ mgr. B.C.G. bij caviae ontwikkelt zich bij ongeveer de helft van de proefdieren hoogstens een geringe gevoeligheid voor tuberculine binnen 54 dagen. Aan een infectie met $^1/_{100000}$ mgr. tuberkelbacillen in de buikholte sterven deze proefdieren en de contrôledieren na resp. 54 en 53 dagen, dus na even langen tijd; ook die proefdieren, die een zwakke tuberculine-reactie hebben gehad, leven niet langer.

Van een beschuttende werking van deze B. C. G. stam (die van het Rijks-Serologisch Instituut) blijkt dus in deze proefreeks niets, evenmin als van eenigen invloed van het al of niet aanwezig zijn van gevoeligheid voor tuberculine.

Een hiermede vergelijkbare proefreeks ben ik thans begonnen met pasgeboren caviae. Hierover kan ik thans nog niet berichten.

**Conclusie.**

Van B. C. G. per os ingebracht bij caviae van eenige maanden wordt weinig geresorbeerd. Mogelijk tengevolge daarvan wordt geen beschuttende werking van de B. C. G. gezien.

**B. Geiten.**

De proeven, die Calmette en Guérin[1]) van 1919 tot 1924 op runderen genomen hebben, vestigen wel sterk de indruk, dat de B. C. G. vaccinatie een krachtige beschutting kan geven tegen experimenteele infectie. Deze proeven waren weinig talrijk, en dienden op grooter schaal gecontrôleerd te worden, te meer omdat ook onderzocht moest worden of de meerdere jaren voortgekweekte B. C. G. nog dezelfde eigenschappen behield. Tsekhnowitzer[2]) heeft eenige series proeven gedaan in 1926—1928,

[1]) Vaccination préventive.

[2]) Ann. Past., 41, 1927, 322 en 42, 1928, 246 en Suppl. 67.

evenals Ascoli[1]), die de resultaten van Calmette en Guérin geheel bevestigden. Gevaccineerde runderen bleken nog langer dan een jaar immuun tegen intraveneuse besmetting met een hooge dosis tuberkelbacillen. Tegenover deze fraaie resultaten verbazen de povere uitkomsten van Lange en Lydtin[2]), die hoegenaamd niets van een immuniseerende werking waarnamen, ofschoon zij de runderen met dezelfde dosis B. C. G. als de andere onderzoekers subcutaan gevaccineerd hadden, en voor de intraveneuse t.b.c. infectie een betrekkelijk weinig virulente t.b.c. stam gebruikten.

Op veel grootere schaal zijn runderen, die aan natuurlijke infectie blootstonden, met B. C. G. gevaccineerd. De resultaten hiervan zijn moeilijker te beoordeelen, en eerst na langeren tijd, dan dat na experimenteele infectie mogelijk is. Guérin, Richart en Boissière[3]) hebben van een veestapel, waarin veel tuberculose voorkwam, van 1921 af alle kalveren spoedig na de geboorte gevaccineerd. Een 30-tal daarvan is op verschillende leeftijd geslacht. Bij de slachting van deze dieren, die in geregeld contact met tuberculeus vee geweest waren, werden nooit tuberculeuse afwijkingen gezien. De bewijskracht van deze resultaten zou grooter geweest zijn als een gedeelte der dieren niet gevaccineerd was, en men dan bij deze laatsten wel tuberculose geconstateerd had, en als men niet, voordat men met de vaccinaties begon, 14 op tuberculine reageerende runderen had geslacht.

Dergelijke proeven worden sinds 1925 hier te lande onder leiding van het Staatstoezicht verricht. Binnen niet te langen tijd mag men hieromtrent een verslag verwachten.

De veterinaire commissie van de hygiënische sectie van den Volkenbond, in October 1928 bijeengekomen ter beoordeeling van

---

[1]) Ann. Past., 41, 314.
[2]) Zschr. f. Hyg. u. Inf. Kr. 108, 1928, 808.
[3]) Ann. Past., 41, 1927, 233.

de waarde van B. C. G., achtte de tot nu toe bereikte resultaten bemoedigend.

Ik zelf heb eenige proeven genomen met geiten. Deze hebben voor boven runderen, dat t.b.c. veel minder bij hen voorkomt, terwijl zij experimenteel toch makkelijk met t.b.c. zijn te infecteeren. Een tweede voordeel is, dat geiten minder plaatsruimte vragen, en minder kostbaar in aanschaffen en onderhoud zijn. Waar geiten phylogenetisch na verwant zijn aan runderen, mag men verwachten, dat B. C. G. bij hen dezelfde werking zal kunnen ontvouwen als bij runderen.

Alleen Ascoli[1]) heeft met geiten geëxperimenteerd, waarbij hij dezelfde gunstige resultaten verkreeg als met runderen.

Thans volge het verslag van mijn proeven met **geiten.**

Strenge contrôle heb ik er op uitgeoefend om onbesmette dieren in handen te krijgen. Van 3 dieren, die ik zeer jong in de stal, waarin geen andere proefdieren verblijf hielden, plaatste, heb ik mij door herhaalde ophthalmoreactie overtuigd dat zij niet besmet waren; 6 anderen zijn in de stal geboren uit geiten, die ook een negatieve opthalmoreactie vertoonden. Zoo beschikte ik over 9 bokjes en geitjes, waarvan 3 tweelingen.

Van de 3 tweelingen heb ik telkens 1 met B. C. G. ingespoten en de andere als contrôledier gebezigd; onder de 3 anderen was 1 te vroeg geborene, die wij met moeite opgekweekt hebben en een achterblijvertje was, die wel met B. C. G. is ingespoten, maar niet bij de infectieproeven in aanmerking komt, terwijl van de beide anderen 1 is gevaccineerd en de andere tot contrôle diende.

Den B. C. G. heb ik onderhuids ingespoten in het bindweefsel, even boven het borstbeen, als dosis heb ik genomen 3 à 5 mgr., wat naar het gewicht van de dieren berekend, ongeveer overeenkwam met een dosis van 50 mgr. voor een kalf.

---

[1]) Ann. Past., 41, 1927, 314.

Plaatselijk werd reeds na een paar dagen een zwelling voelbaar, een eerst week, dan harder wordend infiltraat, dat na een paar weken reeds als een hard rond beweeglijk knobbeltje zich voordeed ter grootte van een knikker, alleen bij **no. 5** van meer onregelmatigen vorm. Gedurende een maand of drie bleef het knobbeltje palpabel, doorbraak volgde niet, daarna was het blijkbaar zoo klein geworden dat het niet meer te voelen was; de langharige vacht maakt de palpatie ook niet makkelijk. Dat het knobbeltje niet verdwenen was bleek wel bij de secties 5½ tot ruim 11 maanden na de injecties; immers bij alle dieren was er toen nog meer of minder van overgebleven. Klierzwelling heb ik niet gevonden. Ziekteverschijnselen heb ik niet opgemerkt. Temperatuursverhooging volgde niet, evenmin vertoonde de gewichtscurve iets bijzonders.

De B. C. G. injectie had plaats gehad in April of Mei van 1928. 4 Augustus d.a.v. was bij elk der ingespoten dieren de ophthalmoreactie zwak positief.

Voor de infectie beschikte ik over de stam bovine bacillen, waarover ik reeds in dit hoofdstuk bij mijn infectieproeven van caviae, een en ander mededeelde en die, zooals daarbij wel bleek, tamelijk virulent voor caviae was. Ik bracht de bacillen direct in de long, door een bacillensuspensie in de trachea te spuiten, door met een injectiecanule tusschen 2 trachearingen door te steken, in de verwachting aldus tuberculeuse longprocessen te zien ontstaan.

**Geit 2** en **bok 1.** Tweeling, geboren eind Februari 1928, en spoedig na de geboorte in de stal opgenomen. Mooie krachtige dieren. Beiden reageeren bij herhaling niet op tuberculine (ophthalmoreactie). 11 Mei, op den leeftijd van 2½ maand, spuit ik bij **geit 2** subcutaan boven het borstbeen 5 mgr. B. C. G. in (stam Calmette 349, dezelfde als gebruikt voor vaccinatie van kinderen). Infectie met tuberkelbacillen van beiden heeft plaats op 24 Augustus, d.i. dus 3½ maand nadat no. 2 de B. C. G. injectie gehad had.

Beiden krijgen 1 mgr. bovine tuberkelbacillen gesuspendeerd in 2 cc. van een phosphaatoplossing met een pH 8.7 ($^1/_{15}$ M. $Na^2HPO^4$), die volgens Jennings[1]) het meest geschikt is om het samenklonteren der bacillen tegen te gaan. Overigens was deze suspensie op dezelfde wijze bereid als beschreven in hoofdstuk I. De injectie heb ik bij deze dieren liggend gedaan; het waren n.l. reeds groote krachtige dieren geworden, die men anders niet gemakkelijk baas kon; op deze wijze slaagde de injectie goed, doch eenige hoestprikkel en slikbeweging wezen er mij toch op, dat op deze wijze mogelijk niet alles ter bestemde plaatse komt en zoo heb ik bij de andere dieren er de voorkeur aan gegeven de injectie in staande houding te geven, omdat daarbij de kans, dat de injectievloeistof snel tot in de longen zakt, grooter is.

De eerste dagen na de injectie was niets bijzonders aan de dieren te bemerken. Ook reageerde geen van beiden met temperatuursverhooging op de injectie. Bij sterke allergie zou een top daags na de injectie te verwachten zijn geweest. Eerst 11 dagen na de infectie begon de temperatuur van **bok 1** (contrôledier), die voordien om de 39° schommelde, op te loopen, bleef dan gedurende de volgende 5 dagen op een niveau van 41° tot 41.6°. Het dier was toen al duidelijk ziek, at weinig, werd magerder en zwakker, terwijl **no. 2** (B. C. G. dier) ook wel minder tierig was dan voordien en wat onregelmatige temperatuur had, die, voordien schommelend tusschen 38° en 38.5°, nu enkele malen topjes tot 39.5° kreeg, maar beter bleef eten en niet zoo sterk vermagerde. Op 6 September bevond zich voor de trachea op de injectieplaats, een hard gezwel, zoo groot als een noot, bij **bok 1**; bij **geit 2** was ook op dezelfde plaats een knobbeltje te vinden, doch hoogstens zoo groot als een boon. In de volgende weken ging de knobbel bij **no. 1** steeds grooter worden, werd weeker en was op 9 October doorgebroken, bleef daarna fistelen, terwijl het knobbeltje bij **no. 2** toen al bijna verdwenen was.

Vanaf 19 September ging **bok 1** hoesten, niet opbrengen, hij was nu duidelijk veel magerder dan zijn zuster. **Bok 1** werd ook merkbaar zieker, ging dikwijls liggen, at afwisselend, hoestte schor en kreeg een toenemende stridor. Hij kreeg nu en dan aanvallen van heftige benauwdheid met

[1]) J. Infect. diseases, 1926, 39, 310.

intrekkingen aan de flanken en neusvleugelen. De slijmvliezen werden aanzienlijk bleeker, ten slotte succombeerde hij op 23 October.

**Sectieverslag bok 1 (contrôledier).**

Sterk vermagerd beest. Voor hoog aan de hals, ter plaatse van de injectie, een tumor iets grooter dan een kastanje, waarmede de huid vergroeid is en welke vast op de trachea zit, geheel verkaasd. Onder deze kaashaard over 3 vingerbreedten bevinden zich op de trachea vele kleine tuberkeltjes, naar beneden toe kleiner wordende; de bovenste knobbeltjes zitten vast op de trachea vergroeid, de onderste zijn gelegen in bindweefsel, dat een weinig over de trachea te verschuiven is. Lager vlak boven het borstbeen rechts voor en naast de trachea niet vergroeid met de omgevende organen de schildklier met meerdere groote verkaasde haarden. Lymphklieren aan de hals vergroot en tuberculeus.

Bij opening van de borstholte vallen de longen vrijwel niet samen. Zij zijn doorzaaid met harde knobbeltjes ter grootte van erwten. Op doorsnede zien de knobbels er grijs-wit uit, het omgevende longweefsel is donkerrood. In de pleura, die glad en glanzend is, geen vocht. Een weinig vocht in het hartezakje. Aan het hart niets bijzonders. Achter tegen de wervelkolom, in het mediastinum posterius, eenige tuberculeuse lymphklieren. In de opengeknipte larynx en trachea valt het volgende op: ter plaatse van den kaashaard is de trachea tot een nauwe spleet verlengd; daar bevinden zich in het slijmvlies aan de achterzijde één grooter ulcus en meerdere kleinere ulcera. Het slijmvlies ziet er ontstoken uit. De thymus bevat meerdere tuberkels. De tracheobronchiale klieren zijn niet vergroot.

Buikholte. Vele lymphklieren in het mesenterium een weinig vergroot.

Milt weinig vergroot, vol met erwtgroote verkaasde knobbeltjes.

Lever ziet er normaal uit, behoudens op doorsnede enkele nauwelijks zichtbare fijne witte plekjes.

Nieren geen afwijkingen. Testes evenmin.

De lymphklieren in de oksels zijn boongroot; in de lies niet vergroot.

In microscopische preparaten van afgeschraapt weefsel

van de longen en halsklieren zijn meerdere zuurvaste staafjes te vinden.

Microscopisch. Longen. Hoofdzakelijk bronchopneumonische verkazende haarden; rondom het verkaasde gedeelte ziet men de alveolen gevuld met fibrineus exsudaat. Ook enkele haardjes, die zich interstitieel ontwikkelen.

Kaasmassa hals. Groote kaasmassa met hier en daar een weinig verkalking, omgeven door een zône van met witte bloedcellen geïnfiltreerd bindweefsel, waarin een enkel tuberkeltje, dat centraal verkaasd is. Tegen de kaasmassa aan is de ophooping van witte bloedcellen zeer sterk.

Halsklier. Verkaasde tuberkels en verkaasd lymphklierweefsel. Hier en daar in de tuberkels centraal etterige verweeking. Van het lymphklierweefsel is maar weinig behouden gebleven.

Milt. Eén groote en meerdere kleine verkazende tuberkels.

Lever. Een paar heel kleine tuberkels. In de grootste een begin van verkazing.

Nier. Enkele miliaire haardjes.

Mesenteriale klier. Geen afwijking.

Ter vergelijking werd op 29 October, dus 6 dagen nadat **bok 1** overleden was, **geit 2** gedood door verbloeding uit de art. carotis, die in narcose vrij geprepareerd werd.

**Sectieverslag geit 2 (B. C. G. dier).**

Uitstekende voedingstoestand. Van de B. C. G. injectie is een klein boongroot afgekapseld abcesje over, links boven het borstbeen, niet vergroeid met de omgeving, 1 cM. verder nog een speldeknop groot dergelijk knobbeltje.

Op de injectieplaats van de t.b.c. bacillen bevinden zich 2 boongroote en 1 kersepitgroote knobbels, voor en eenigszins links van de trachea, gedeeltelijk tot in de lange halsspieren. Een van de onderste halslymphklieren links is iets vergroot (boongroot).

De longen vallen goed samen na opening van de borstkas door wegname van het borstbeen, de pleurabladen zijn niet vergroeid. De borstorganen worden met larynx en trachea uitgenomen. Larynx en trachea worden aan de voorzijde opengeknipt, waarin geen andere afwijking dan een klein knobbeltje tegenover de injectieplaats.

Longen en hart in het geheel geen afwijkingen.

Tracheobronchiale klieren niet vergroot.

Milt, lever en nieren geen afwijkingen. Mesenteriale klieren niet vergroot. In een uitstrijkpraeparaat van de onderste halsklier worden enkele zuurvaste staafjes gevonden.

Microscopisch. Injectieplaats. Typische tuberculose met verkazing. Conglomeraat van grootere en kleinere haarden. Bij de grootere haarden wat leucocytenreactie. Vrij uitgebreide kalkafzetting in de kaas.

Halsklier. Meerdere kleine verkaasde tuberkels met groote neiging tot verkalking.

Long. Behoudens wat emphyseem geen afwijkingen, ook niet in een in de coupe getroffen lymphkliertje.

Milt. Bloedrijk. Geen afwijkingen.

Dus kort samengevat: Van een tweeling, waarvan de eene op den leeftijd van 2½ maand ingespoten is met 5 mgr. B. C. G. onderhuids, en de andere als contrôle dient, die beiden een half jaar oud, dus 3½ maand na de vaccinatie van de eene, intratracheaal geïnfecteerd worden met 1 mgr. virulente bovine tuberkelbacillen, sterft het contrôledier 2 maanden na de infectie sterk vermagerd met uitgebreide tuberculose van beide longen en een groote kaashaard voor de trachea op de injectieplaats, van waaruit zich de tuberculose lymphogeen uitgebreid heeft op lymphklieren, schildklier en zwezerik, terwijl groote haarden in de milt en kleinere haardjes in de lever en de nieren wijzen op het begin van verdere verspreiding door het lichaam. Het gevaccineerde dier daarentegen, 6 dagen na het overlijden van de eerste geslacht, in goeden voedingstoestand, heeft geen andere afwijkingen dan een beperkte tuberculeuze aandoening aan de hals op de injectieplaats. Van de vaccinatie met B. C. G. is nog een vrij groot abces over.

**Thans in chronologische volgorde het verslag over bok 8 en geit 9.**

Beide dieren 7 Mei geboren uit een niet op tuberculine reageerende moeder en door de moeder gezoogd, zijn witharige beesten, veel kleiner dan no. 1 en 2 en tamelijk mager, maar vlug en levendig. **No. 8** heeft 2 weken na de geboorte

een B. C. G. injectie van 3 mgr. (B. C. G. Calmette no. 349). onderhuids onder aan de hals gehad. Op 25 October, 5 maanden na de vaccinatie van **bok 8**, krijgen beiden ingespoten in de trachea 2 mgr. bovine tuberkelbacillen gesuspendeerd in 2 cc. vloeibare paraffine, en een week later nog eens een half mgr. gesuspendeerd in 1 cc. phosphaatoplossing van een pH 8.7. Alleen na deze tweede injectie treedt den volgenden dag temperatuursverhooging en gebrek aan eetlust op; de temperatuursverhooging houdt aan, de eetlust is den volgenden dag al weer normaal.

Op 21 November is bij beide dieren een boongroot knobbeltje te voelen van harde consistentie op de injectieplaats voor de trachea. Den 4den December valt het op dat de dieren vermageren, ze zien er triest uit, vooral bij **no. 9** (contrôledier) staan de oogen niet helder. Den 7den December heeft **no. 8** (B. C. G. dier) een lichte stridor. De tumor aan de hals gaat bij no. 8 verweeken, is den 12den reeds op een plaats doorgebroken, terwijl de tumor bij **no. 9** veel kleiner blijft, ten slotte ook doorbreekt, maar niet fluctueert zooals bij **no. 8.** Onder de oorspronkelijke doorbraakopening is op 29 December bij **no. 8** n.l. nog een vrij groot fluctueerend abces aanwezig, dat zich in den loop van Januari ontlast, waardoor begin Februari de halstumor bij **no. 8** ook veel kleiner is geworden. Den 20sten December geeft de halstumor bij **no. 8** zooveel druk op de trachea, dat het dier een uitgesproken stridor heeft.

Beide dieren worden in den loop van de maanden December en Januari zieker en magerder, zij worden minder levendig, eten dikwijls slecht, vooral **no. 9** (contrôledier), is er het slechtst aan toe. Zij lijden aan een toenemende kortademigheid. Den 4den Februari overlijdt no. 9 des avonds, bok no. 8, die zwak en mager blijft, overlijdt op 25 Februari.

**Sectie geit no. 9 (contrôledier).** Op 5 Februari des ochtends.

Zeer mager geitje. Hoog aan de hals, een paar vingerbreed onder de larynx, een kaashaard ter grootte van een kastanje, door de huid fistelend, beweeglijk t. o. v. de trachea. Daaronder op de trachea een aantal kleine knobbeltjes. Schildklier bevat meerdere, deels verkaasde haarden. In beide oksels een vergroote tuberculeuse klier, links amandel-, rechts boongroot.

Bij openen van de borstkas vallen de longen weinig samen. Beide longen zijn doorzaaid met dicht op elkaar gelegen haardjes ter grootte van flinke capucijnererwten, door de pleura heen zichtbaar als donkere plekken in het lichtere parenchym, enkele daarentegen witgeel doorschemerend.

Wanneer de longen eenmaal uit de borstkas gehaald zijn, blijkt een gedeelte van de linker bovenkwab, die daardoor een vaste consistentie gekregen heeft, geheel ingenomen te zijn door kaashaarden, die op doorsnede den indruk maken van verkaasde longkwabjes, waarin een begin van kalkafzetting. De andere door de long verspreide haardjes blijken op doorsnede een verkaasd centrum te hebben, dat van de grootste onder in de long gelegen haardjes 5 mM. in doorsnede is, omgeven door een breede donkerroode zône. Tusschen de haarden is nog maar betrekkelijk weinig, wat emphysemateus longweefsel over.

Aan de buikorganen geen afwijkingen.

De milt is niet vergroot, de follikels zijn misschien iets duidelijker dan normaal.

Lever, nieren en bijnieren vertoonen geen afwijkingen. De mesenteriale klieren zijn niet vergroot. De geslachtsorganen zijn klein.

In afgeschraapt weefsel van de longen zijn zuurvaste staafjes te vinden.

Microscopisch. Longen. Het sterk aangetaste gedeelte: Groote kaashaarden omgeven door collaterale ontstekingsmantels, waar de longalveolen gevuld zijn met sereus-cellig exsudaat. Slechts in geringe mate verkalking in de kaas.

Long. Het minder aangetaste gedeelte: De haarden in dit longgedeelte zijn duidelijk verkazende pneumonieën.

Milt. Hyperaemie, enkele tuberkels, waarvan één hyaline.

**Sectie bok no. 8 (B. C. G. dier).** Op 25 Februari.

Het beest is iets grooter en flinker dan **no. 9.** Zijn weefsels zijn vochtiger en hij is niet zoo mager als **no. 9.** Van de B. C. G. injectie zijn dicht bij elkaar op het bovenste deel van het borstbeen 2 afgekapselde abcesjes overgebleven, die gerstekorrelgroot zijn en gevuld met een kaasachtige massa, die gedeeltelijk verkalkt is en microscopisch uit detritus bestaat, waarin kleine hoopjes zuurvaste staafjes, die goed gekleurd zijn.

Hoog aan de hals, voor de trachea, een lang gerekte kaas-

haard ter grootte van 2 boonen, daaronder een boongroot abcesje met verweekte kaas, en daaronder vele speldenknopgroote tuberkeltjes in het losse weefsel voor de trachea. Lager aan de hals eenige vaste bindweefselknobbels als overblijfsels van de doorgebroken abcessen.

In de schildklier groote tuberculeuse haarden. In de oksels geen vergroote klieren.

Bij opening van de borstkas vallen de longen een weinig samen. In de pleura-holte wat helder vocht. De rechter longtop is bijna geheel vrij van tuberkels. Onder de top van de rechterlong en de voorste mediale rand schemert een verkaasde plek door, die bij insnijding een amandelgroote holte blijkt te zijn, geheel gevuld met niet verweekte kaas. In de rechter long, die sterk hyperaemisch is en er blauwzwart uitziet (hypostase?) een betrekkelijk klein aantal verspreid liggende kleine haardjes. De linker long is in beide kwabben gelijkelijk dun bezaaid met kleine haardjes. De klieren aan de hilus zijn weinig vergroot. Op doorsnede blijken de haarden een verkaasd centrum van 1 à 2 mM. met een meerdere millimeter breede roode zône te hebben.

De milt is niet vergroot, aan de bovenpool schemert een hazelnootgroote haard geelwit door, en bij betasting en op doorsnede blijken er nog 5 van zulke haarden in aanwezig te zijn. De lever is niet vergroot. Op het gladde oppervlak ziet men enkele kleine grijze stipjes, op doorsnede niets afwijkends. Vele mesenteriale klieren zijn vergroot en tuberculeus. In de overige buikorganen geen afwijkingen.

Microscopisch. Het sterk aangetaste longgedeelte. Uitgebreide exsudatief verkaasde longgedeelten, met collaterale ontstekingsmantels van sereus-cellig exsudaat in de alveolen.

Geringe kalkafzetting in de kaas.

Het minder aangetaste longgedeelte. De verkazende bronchopneumonische haarden zijn grooter dan die in de longen van geit 9.

Litteekens hals. Proliferatieve ontsteking met verkazende tuberkels.

Halslymphklieren. Vrij uitgebreide tuberkelvorming.

Kort samengevat: een tweeling, waarvan de een op den leeftijd van 2 weken ingespoten is met 3 mgr. B. C. G. onderhuids, en de andere als contrôle dient, wordt geïnfecteerd intratracheaal,

5 maanden later en een week nadien resp. met 1 en ½ mgr. virulente tuberkelbacillen waaraan de contrôle 3½ maand later ten offer valt met uitgebreide tuberculeuse aandoeningen, voornamelijk in de longen, die slechts 3 weken overleefd wordt door den gevaccineerden tweelingbroer, die in de longen een misschien iets minder uitgebreid tuberculeus proces heeft, doch bij wien de tuberculeuse infectie zich ook tot de milt heeft uitgebreid.

**Geiten nos. 5** en **6,** tweelingen van een niet op tuberculine reageerende moeder, door de moeder gezoogd. Krachtige beesten, die moeilijk van elkaar te onderkennen zijn. Van deze heeft **no. 5** ruim 2 weken na de geboorte 3 mgr. B. C. G. (Calmette no. 349) subcutaan gehad, en 24 September, 5 maanden na de geboorte wordt bij beiden 1 mgr. bovine tuberkelbacillen in de trachea gespoten, en wel een suspensie in vloeibare paraffine. De injectie geeft bij beide dieren bijna geen hoestprikkel. Temperatuursverhooging is bij beiden den volgenden dag aanwezig, doch zonder merkbare ziekteverschijnselen. Terwijl de temperatuur van de niet gevaccineerde geit **no. 6** nu in een paar weken weder tot de norm daalt, blijft die bij geit **no. 5** 1° hooger. Op de injectieplaats ontstaat bij beiden een tumor, die na 3 weken nootgrootte bereikt en hard aanvoelt. Twee weken later is de knobbel bij het contrôledier no. 6 iets grooter dan bij het gevaccineerde dier no. 5. Intusschen is bij geit **no. 5** de temperatuur weer geleidelijk gedaald en bijna gelijk geworden aan die van **no. 6** (de contrôle). Nu krijgen beide op 30 October een tweede injectie van 1 mgr. bovine tuberkelbacillen, nu gesuspendeerd in een phosphaatoplossing van een pH 8.7 weder in de trachea. Beide reageeren den volgenden dag met temperatuursverhooging en algemeen ziek zijn. Zij hebben beide weinig eetlust, maar reeds den 2den November keert de eetlust terug en zijn ze actief als tevoren. Ook deze injectie geeft aanleiding tot het vormen van een harden tumor op de injectieplaats, die versmelt met de reeds door de eerste injectie ontwikkelde knobbel. De temperatuur blijft bij beiden verhoogd tot boven de 39° (bij **no. 5** iets hooger dan bij **no. 6**) met neiging om zeer langzaam te zakken. Den 8sten November wordt voor het eerst opgemerkt, dat zij wat hoesten, hetgeen in het vervolg bijna uitsluitend

**no. 6** (de contrôle) doet. Het eten is sommige dagen matig, over het geheel wel goed, eind November zelfs uitstekend; zij verkeeren beiden ook nog in goeden voedingstoestand. Begin December hoest **no. 6** (de contrôle) vermoedelijk door druk op de trachea van de tumoren aan de hals, die bij **no. 6** grooter zijn dan bij **no. 5**, wat midden December nog duidelijker wordt, als **no. 6** een duidelijke stridor heeft; drukken op de tumor verwekt hoest. De tumoren gaan in den loop van December verweeken en fistelen, doch steeds blijven de tumoren van **no. 6** (de contrôle) wel grooter dan die van no. 5. Eind Januari zijn ze door het geregeld ontlasten van verweekte kaasmassa's veel kleiner geworden. De voedingstoestand is intusschen slechter geworden. **No. 5** (het B. C. G. dier) aborteert 26 Januari een vrucht van 6 cM. Begin Februari is **no. 5** er zeer slecht aan toe, zij is slap op de pooten, broodmager, doch herstelt zich dan weer eenigszins. 8 Februari werpt **no. 6** een doode vrucht van ± 12 cM.; ook deze herstelt zich daarna weer tamelijk spoedig, doch in Maart begint zich een duidelijk verschil in den gezondheidstoestand van beiden te openbaren. De contrôlegeit **no. 6** is duidelijk het ziekste, de kop ziet er wat gezwollen uit, zij is triest en heeft hoogere temperatuur dan **no. 5.** Sinds 22 Maart blijft **no. 6** liggen en kan niet staan, zij eet nog wel. Den 26sten Maart heb ik **no. 6,** die zienderoogen achteruitgaat, afgemaakt door verbloeding uit de art. carotis, den 28sten **no. 5.**

**Sectie contrôledier geit no. 6.** Op 26 Maart 1929 gedood door verbloeding uit de art. carotis.

Zeer mager beest. Aan de hals voor de trachea 2 boongroote verkaasde knobbeltjes, omgeven door tallooze speldeknopgroote knobbeltjes in het losse bindweefsel voor op de trachea. De halsklieren zijn erwt- tot boongroot met verkaasde tuberkels. De schildklier is bijna geheel veranderd in verkaasd tuberculeus weefsel. Okselklieren niet vergroot. De longen vallen grootendeels samen, geen vocht in de pleura, geen vergroeiingen. De middenkwab van de rechter long is geheel veranderd in een vaste niet samenvallende massa met groote grijswit doorschemerende haarden. Na het uitnemen van de longen uit de borstkas blijkt aan den achterkant ook een gedeelte van de linker onderkwab op dezelfde wijze veranderd te zijn. Verder voelt men in de onderkwabben van

beide longen nog meerdere erwtgroote haardjes door. Op doorsnede vindt men in de beide sterk veranderde stukken long talrijke dicht opeen gelegen verkaasde haarden in verschillende grootten, die gedeeltelijk verkalkt zijn. De rangschikking van de haarden rondom de bronchi wijst op bronchogeen ontstaan.

De tracheobronchiale klieren zijn boongroot, tuberculeus. Aan het hart geen afwijkingen.

Buikorganen. Behalve een paar boongroote tuberculeuse klieren in het mesenterium geen afwijkingen.

Microscopisch. Long. Uitgebreide kaashaarden met collaterale ontsteking. Begin van etterige verweeking in enkele kaashaarden.

Milt. Geen tuberkels.

**Sectie geit no. 5 (B. C. G. dier).** Op 28 Maart 1929 gedood door verbloeding uit de art. carotis. Het beest is in beteren voedingstoestand dan no. 6. De tuberkels voor op de trachea verschillen niet van hetgeen bij no. 6 is gevonden. Aan de hals een paar erwtgroote tuberculeuse klieren, eenige tuberkels in de schildklier. Rechts boven het sternum aan de hals subcutaan 2 speldeknopgroote knobbeltjes met kalkachtige massa, waarin meerendeels goed gekleurde zuurvaste staafjes te vinden zijn. In de rechter oksel een boongroote klier, waarin geen tuberkels.

Na opening van de borstkas vallen de longen gedeeltelijk samen, aan linker bovenkwab en rechter midden- en bovenkwab zijn de pleurabladen vergroeid; de adhaesies zijn met niet veel moeite los te maken. Geen vocht in de pleuraholte. In beide bovenkwabben bevindt zich een groote caverne, die op doorsnede rechts 4 cM., links 2½ cM. groot is met een vliezige wand en kaasachtigen inhoud die aan de periferie verkalkt is. Verder in rechter bovenkwab een aantal dicht opeen gelegen verkaasde en verkalkte haarden, zooals wij die bij no. 6 ook zagen. In de onderkwabben wat emphyseem, doch geen tuberkels. De bronchiale klieren zijn licht vergroot en tuberculeus.

Van de buikorganen valt alleen te vermelden dat vele mesenteriale klieren wat vergroot zijn tot boongrootte, in geen van alle macroscopisch tuberculose aan te toonen. De overige organen zijn alle intact.

Microscopisch. Long. Als bij no. 6 uitgebreide kaas-

haarden met collaterale ontsteking. Begin van etterige verweeking in enkele haarden.

Milt. Sterke ophooping van haemosiderine; geen tuberkels.

Mesenteriale klier. Oedeem lymphsinus, geen tuberkels.

Lever. Geen afwijkingen.

**Ten slotte nog het verslag van bok no. 3 en geit no. 7.**

**Bok no. 3,** geboren eind Februari 1928, is een forscher dier dan **geit no. 7,** die 1 Mei 1928 geboren is. **Bok no. 3** wordt op 13 April met 3 mgr. B. C. G. (stam Rijks Serologisch Instituut) subcutaan gevaccineerd. **Geit no. 7** dient als contrôle, beiden worden op 2 Januari 1929 intraveneus ingespoten met 1 mgr. bovine tuberkelbacillen, gesuspendeerd in 1 cc. verdunningsvloeistof. Den dag na de injectie zijn beiden wat triest en eten niet, maar den volgenden dag keert de eetlust terug om echter gaandeweg minder te worden. De temperatuur stijgt bij beiden direct na de infectie tot ongeveer 40° en blijft tot den dood toe hoog. Onder toenemende kortademigheid overlijden beide dieren, **no. 7** na 13 dagen, **no. 3** na 21 dagen.

**Sectie no. 7 (het contrôledier).** Op 16 Januari 1929. Goede voedingstoestand. Evenals bok no. 3 zijn de longen en de milt doorzaaid met kleine grijze knobbeltjes, terwijl aan de andere organen niets afwijkends te vinden is. Het dier is drachtig van een vrucht van ± 10 cM.

Microscopisch. Long. Bronchitis, bronchiolitis. Uitgebreide desquamative pneumonie. Enkele kaashaardjes, waarvan niet duidelijk is of zij zich interstitieel ontwikkeld hebben. Verder is er interstitieel een diffuus proliferatieve ontsteking.

**Sectie no. 3 (de met B. C. G. behandelde).** Op 24 Januari 1929. Goede voedingstoestand. Het B. C. G. knobbeltje heeft de grootte van een erwtje en bestaat uit een afgekapseld abces met kaasachtigen inhoud. Er valt alleen te vermelden, dat de longen en milt doorzaaid zijn met tallooze fijne speldeknopgroote grijze knobbeltjes. De klieren bij de bifurcatie van de trachea en aan de porta hepatis zijn een weinig vergroot. Aan de overige organen geen afwijking.

Microscopisch. Longen en milt toonen precies hetzelfde beeld als bij geit 7.

Milt. Veel haemosiderine. Geen tuberkels. Diffuse vermeerdering van bindweefsel.

Kort samengevat. Twee dieren, waarvan de eene ruim 2 maanden oud is en een forscher dier dan het tweede, 7 weken oud, ingespoten met 3 mgr. B. C. G. onderhuids, terwijl de andere als contrôle dient, worden gelijk geïnfecteerd, 8½ maand na de B. C. G. injectie, door een intraveneuse inspuiting van 1 mgr. virulente tuberkelbacillen, waaraan beide in korten tijd overlijden, de gevaccineerde na 21 dagen, de contrôle na 13 dagen.

Beschouwen wij nu het resultaat van deze proeven, dan blijkt van een duidelijk beschuttende werking van een voorafgaande B. C. G. injectie (stam Calmette no. 349 in de eerste 3 proeven, stam Rijks Serologisch Instituut in de laatste proef) alleen sprake te zijn bij het eerste tweetal dieren, van de volgende 3 tweetallen is het gevaccineerde dier wel steeds in het voordeel in zooverre, dat het iets langer leeft dan het contrôledier, maar de gevonden afwijkingen verschillen toch in intensiteit weinig of in het geheel niet, zoodat de weerstand van de gevaccineerde dieren niet belangrijk verhoogd is geweest.

Mogen we misschien het verschil, dat zich geopenbaard heeft tusschen het eerste stel en de andere niet daaruit verklaren, dat bij gene de voorbehoedende injectie nog zoo kort geleden had plaats gehad, waardoor de B. C. G. haard ten tijde van de infectie nog zooveel grooter en florider was dan bij de andere en dat met het tot rust komen van den B. C. G. knobbel ook de werkzaamheid van de vaccinatie geringer is geworden bij de andere dieren?

**Conclusie.**

De weerstand van onderhuids met B. C. G. gevaccineerde geiten tegen een experimenteele intratracheale of intraveneuse infectie met virulente tuberkelbacillen, is soms wel, meestal echter bijna niet grooter dan van niet-gevaccineerde geiten.

Het is mogelijk, dat de immuniteit in de eerste maanden na de vaccinatie het grootst is, doch geringer wordt, naarmate het B. C. G. affect geneest.

## HOOFDSTUK V.

### ONDERHUIDSCHE TOEDIENING VAN B. C. G. AAN KINDEREN.

De eerste vraag, die we ons te stellen hadden, toen wij B. C. G. toediening aan kinderen overwogen, was, of we ons daartoe gerechtigd voelden. Immers, met de B. C. G. brengen wij een weliswaar weinig virulente, doch levende tuberkelbacil in het lichaam. Vanzelf komt dan de gedachte op, of deze bacil in het lichaam niet weer virulent kan worden. Ofschoon, naar ik meen, de virulentie van de B. C. G. niet voor alle stammen dezelfde is, en eenzelfde stam binnen enge grenzen in virulentie kan wisselen, wijzen de dierexperimenten er op, dat, bij proefdieren althans, een terugkeer tot die virulentie van een tuberkelbacil niet voorkomt. Als regel heeft na eenige maanden de bacil in het dierlijk organisme reeds zooveel van zijn levenskracht verloren, dat hij niet meer teruggekweekt kan worden. Ook in de proeven, waarbij men opzettelijk tracht de virulentie van de B. C. G. te verhoogen, gelukt het slechts na vele dierpassages, de virulentie een weinig te verhoogen.

Iets anders is, of daarom de B. C. G. geheel onschadelijk is. Afgezien daarvan, dat enorm groote doses B. C. G. direct in de bloedbaan gebracht, proefdieren blijkbaar wel schade doen, ziet men bij hen over het algemeen geen schade van B. C. G. toediening.

Van Everdingen[1]) heeft echter duidelijk aangetoond, dat

[1]) Dissertatie Utrecht 1928.

B. C. G. toediening bij zeer verzwakte caviae den dood verhaastte. Maar daarbij dient dan niet vergeten te worden, dat in de eerste plaats een wijze van toediening (intraperitoneaal) gekozen werd, waaraan men bij den mensch niet zou denken, en dat in de tweede plaats doses aangewend werden, vele malen grooter dan de bij den mensch gebruikelijke. Toch geven de proefnemingen van van Everdingen wel een vingerwijzing dat men op zijn hoede moet zijn bij debiele kinderen. Nu moet men over het algemeen zeer voorzichtig zijn om uit proefnemingen op dieren, gevolgtrekkingen voor den mensch te maken, maar, waar een cavia een proefdier is, dat buitengewoon gevoelig voor tuberculose is, mag men aan het feit, dat B. C. G. door deze dieren vrijwel zonder schade verdragen wordt, wel veel waarde toekennen.

De perorale toediening van het B. C. G. vaccin aan duizenden kinderen, waarvan men geen nadeelige gevolgen zag, wijst er wel op, dat blijkbaar ook voor kinderen geen gevaar van B. C. G. toediening is te duchten. Men mag wel niet voorbijzien, dat vooral in Frankrijk de overtuiging van het nut en de onschadelijkheid van de methode, een nauwkeurige observatie en een objectief oordeel in den weg hebben gestaan. Doch ook velen, die zonder eenigen twijfel hun oordeel baseeren op zeer nauwgezette waarnemingen (bijv. Heynsius van den Berg[1]) en Wallgren[2])) spreken zich uit over de onschadelijkheid van de B. C. G.

Des te meer reden is er, om goed nota te nemen van de waarnemingen van hen, die nadeelen van de B. C. G. toediening meenen gezien te hebben. Lignières[3]) vooral heeft zich in soms felle betoogen, gekant tegen de voorstelling, dat B. C. G. onschadelijk zou zijn. Niet dat hij meent dat de B. C. G. in het organisme de

---

[1]) Gen Blad, 27, 1929, nº. 1.
[2]) J. Am. Med. Ass., 91, 1928, 1876.
[3]) Acad. de Méd., 24 Juli 1928.

virulentie en de pathogeniteit van een tuberkelbacil zou kunnen ontvouwen, maar de koorts, die bij proefdieren kan optreden, en het feit, dat na B. C. G. injectie veel proefdieren zouden overlijden aan onbekende oorzaak, brengt hem tot de overtuiging, dat B. C. G. niet onschadelijk zou zijn, en een eigen pathogeniteit zou bezitten. Voor deze meening vindt hij steun in enkele observaties bij den mensch:

1e. een lepralijder, die van B. C. G. injecties abcessen kreeg, stierf daarop cachectisch.

2e. een meisje uit een tuberculeus gezin, dat na de geboorte B. C. G. per os had gehad, kreeg op den leeftijd van 9 maanden veretterde halsklieren, in de pus waarvan vele zuurvaste bacillen. Zij overleed op den leeftijd van 15 mnd. aan diarrhoe, waarbij in de faeces zuurvaste bacillen gevonden werden. Een niet met B. C. G. behandeld jonger zusje kreeg, voor ze één jaar oud was, ook halsklierabcessen met zuurvaste bacillen, die genazen. De met de etter der abcessen van beide kinderen geïnoculeerde caviae, zouden geen tuberculose gekregen hebben; en de studie van de cultures, die volgens de mededeeling op 23 October [1]) nog niet geëindigd was, zou bevestigd hebben, dat de zuurvaste bacillen B. C. G. waren.

Den lepralijder zal ik maar verder buiten beschouwing laten, aangezien deze succombeerde aan longverschijnselen, waarvan allerminst bewezen was, dat die iets met de B. C. G. injecties te maken hadden (C a l m e t t e) [1]).

De beide andere ziektegevallen zijn zeker hoogst merkwaardig, en het is jammer, dat deze niet door een minder voor-ingenomen en meer competent iemand (L i g n i è r e s is vee-arts) beschreven en onderzocht zijn, waarbij men een uitvoerig pathologisch-anatomisch onderzoek niet gaarne gemist had.

Weinig bewijzend zijn ook de ziektegeschiedenissen van de beide

---

[1]) Acad. de Méd., 23 Oct. 1928.

kinderen, die Spyropoulos[1]) aanhaalt als veroorzaakt door het B. C. G. vaccin. Het eene kind is overleden, 36 dagen oud, aan meningitis. De vader had een long t. b. c. met negatief sputum. Het kind was „onder hygiënische omstandigheden" geboren, kreeg na de vaccintoediening per os koorts, diarrhoe, ten slotte meningitis verschijnselen en overleed. Het feit, dat het kind de 28ste dag een positieve Pirquet had, bewijst nog niet, dat de doodsoorzaak t.b.c. is geweest, te minder daar er geen lumbaalpunctie verricht werd, en sectie niet toegestaan was.

Het tweede kind, waarvan de moeder aan „acute griep" overleed (hoe lang na de partus?) kwam vier maanden oud onder observatie en leed toen aan tuberculose (longhilus, buik, halsklieren), bewezen door het microscopisch onderzoek van een uitgesneden halsklier. De meening, dat hier de B. C. G. in het spel was, is wel zeer slecht gefundeerd.

Tixier[2]) vermeldt ook een geval van een kort na de geboorte per os gevaccineerd kind, dat, ofschoon in gezond milieu opgegroeid, een halsklier abces kreeg.

Tixier en Viala[2]) beschuldigen de B. C. G. van den dood van een kind op den 15en dag (het kind was door sectio caesarea geboren uit een tuberculeuse moeder) aan gastroenteritis (geen sectie).

Het meest gefrappeerd in deze mededeelingen hebben mij de halsklierabcessen (Lignières en Tixier). Dat zou een analogie zijn van hetgeen meermalen bij caviae is gezien (Hoofdstuk II), dat B. C. G. per os toegediend tot abcesvorming in de halsklieren leidde. Wij zouden dan moeten veronderstellen, dat de B. C. G. geresorbeerd werd door het slijmvlies van de mond of de keel en langs de lymphbanen in de halsklieren terecht komt. Het bevreemdt wel, dat de abcessen zoo laat na de B. C. G. ingestie optraden, doch bij de observaties van de kinderen, die wij B. C. G.

---

[1]) Acta Paed., 8, 1928, 315.
[2]) Soc. d. Péd., 20 Nov. 1928.

subcutaan toedienden, zagen wij soms ook laat optreden van een abces (na 3 of 4 maanden). Ik vraag mij af of het zich niet denken laat, dat van de $3 \times 10$ mgr. B. C. G., die men kinderen per os toedient in een enkel geval ook in den darm bijzonder veel geresorbeerd wordt, b.v. meerdere milligrammen. En zou het dan niet denkbaar zijn, dat in zulk geval uitgebreide lymphklierzwelling in de buik optrad, en dat eventueel de infectie zich uitbreidde tot in de lever met vorming van multiple kleine haardjes, zooals dat ook bij een enkele cavia, die wij B. C. G. per os geven, voorkomt? En zou dat dan geen aanleiding geven tot klinische verschijnselen bij een debiele zuigeling?

Eenmaal besloten het vaccin aan te wenden, kwamen wij voor de volgende vragen te staan:

1°. bij welke kinderen zullen wij B. C. G. aanwenden?
2°. op welke wijze zullen wij het toedienen?
3°. in welke dosis?

ad 1°. Zoolang niet onomstootelijk het bewijs van de immuniseerende werking van het B. C. G. vaccin gebracht is, en waar het zeer goed mogelijk is, dat de immuniteit, die B. C. G. verwekt, een maar betrekkelijk kortdurende is, meenden wij niet het recht te hebben kinderen, die niet aan ernstige besmetting met tuberkelbacillen bloot staan, m.a.w. kinderen, in wier naaste omgeving geen tuberculose voorkomt, het vaccin toe te dienen. Wij hebben er ons dan ook toe beperkt het vaccin te geven aan kinderen, in wier omgeving tuberculose voorkwam.

ad 2°. Calmette beschouwt de toediening door den mond aangewezen, als het mogelijk is den kinderen het vaccin in de eerste levensdagen te geven. Dan zou de structuur van het darmepitheel een zoodanige zijn, dat het door in de darmtractus binnengekomen bacillen, betrekkelijk makkelijk zou gepasseerd worden. Calmette heeft inderdaad aangetoond, dat tuberkelbacillen het lichaam kunnen binnendringen vanuit het darmkanaal, zonder

laesies te verwekken in den darmtractus, en hij beschouwt deze modus infectionis ook bij den mensch als de meest voorkomende, wat voor hem een tweede argument is voor deze wijze van toediening van B. C. G., maar het is de vraag, of de B. C. G. per os ingebracht, steeds in voldoende mate geresorbeerd wordt. Dit wordt door velen betwijfeld, o.a. op grond van tuberculine-reacties bij aldus gevaccineerde kinderen. Het percentage kinderen, dat een positieve tuberculine-reactie kreeg na vaccinatie per os, wordt zeer verschillend opgegeven: Weill-Hallé en Turpin noemen 7.6 %[1]) 1 jaar na de vaccinatie, later geven zij aan 14.2 %[2]) bij kinderen, die in, voor zoover zij wisten, onbesmette omgeving leefden. Dit is, waar de kinderen niet streng geïsoleerd waren, geen bewijs dat de positieve reactie het gevolg is van de B. C. G. ingestie, en niet van een tuberculeuse infectie, want er kunnen onder deze kinderen ook zijn, die reeds met tuberkelbacillen besmet werden. Meer houvast heeft men aan de waarnemingen van Debré[3]), die bij streng geïsoleerd gebleven kinderen, in 30 % een positieve huidreactie waarnam tegen de 3de maand na de B. C. G. toediening, en bij 40 % een zwakke of twijfelachtige reactie, zoodat dus bij 30 % van de kinderen de huidreactie volkomen negatief bleef.

Het strikte bewijs dat B. C. G. in het darmkanaal geresorbeerd kan worden, is geleverd door Zeyland en Mme. Piasecka-Zeyland[4]), doordat zij uit de mesenteriale klieren van 3 kinderen, die 2, 4 en 5 weken na de vaccinatie overleden waren, bacillen konden kweeken, die zich in de dierproef geheel gedroegen als B. C. G.

Wat is nu de oorzaak, dat bij een percentage van de kinderen, die B. C. G. per os gehad hebben, de tuberculine-reactie negatief

---

[1]) Ann. Past., 41, 1927, 254.
[2]) Arch. de Med. d. Enf., 31, 1928, 517.
[3]) Soc. de Péd., 12 Juni 1928.
[4])Ann. Past., 42, 1928, Suppl. 61.

blijft? Moet men zich inderdaad voorstellen, dat bij deze kinderen geen resorptie heeft plaats gehad? Of is de resorptie zoo gering geweest, dat daardoor zich de gevoeligheid voor tuberculine niet ontwikkeld heeft? Of moeten we met Calmette aannemen, dat deze alleen optreedt, wanneer folliculaire laesies ontstaan, doch uitblijft, wanneer de bacillen, zooals Calmette zich voorstelt, als een soort parasiet zonder reactie in cellen in de lymphklieren huizen, waarmee zij een symbiose hebben aangegaan. Calmette nu meent, dat immuniteit niet gebonden is aan het ontstaan van die folliculaire laesies, en dat bij alle kinderen, bij wie na B. C. G. toediening per os de tuberculine-reactie negatief blijft (en dat is zooals we gezien hebben, een groot percentage) geen folliculaire laesies ontstaan zijn. Evenwel vond nu Ciuca[1]) in de lymphklieren van een kind, dat 60 dagen na de vaccinatie per os overleden was, wel folliculaire laesies in de mesenteriale klieren, en bij later overleden kinderen bindweefselwoekeringen, die als de litteekens van zulke laesies beschouwd kunnen worden. Daaruit blijkt dus, dat deze laesies bij kinderen, die B. C. G. per os gehad hebben, verre van uitzondering zijn, en dit pleit dus niet voor de veronderstelling van Calmette. Het is te betreuren, dat in de mededeelingen van Ciuca niets vermeld wordt omtrent tuberculine reactie bij de betreffende kinderen.

Het feit, dat na subcutane toediening van slechts $^1/_{50}$ mgr. B. C. G. altijd hypersensibiliteit van de huid voor tuberculine optreedt, maakt het veel aannemelijker te denken, dat in die gevallen, waar na ingestie van de 1500-voudige hoeveelheid per os de tuberculine reactie negatief blijft, geen of uiterst geringe resorptie heeft plaats gevonden.

Of de immuniteit tegen tuberculose gebonden is aan allergie voor tuberculine, is een tweede vraag. Maar het komt me het veiligst voor, een weg voor het inbrengen van B. C. G. te kiezen, waarbij

---

[1]) Ann. Past., 43, 1929, 168.

zich wel gevoeligheid voor tuberculine ontwikkelt, omdat we op een zekere besmetting met tuberkelbacillen of B. C. G. steeds allergie zien volgen. Deze weg is de parenterale. Wij hebben dan de keuze tusschen subcutane en intracutane toediening. Aan de laatste, die Wallgren[1]) gekozen heeft, kleeft het bezwaar, dat er steeds ulceratie volgt, met een mogelijkheid van secundaire infectie. De aangewezen weg scheen ons daarom de onderhuidsche. Terwijl deze met de intracutane het voordeel gemeen heeft, dat men de ontstane laesies op den voet kan volgen, treedt hierbij minder vaak ulceratie op, omdat men in vele gevallen bij eventueele abcesvorming door punctie en aspiratie doorbraak door de huid kan voorkomen.

ad 3°. De dosis. Hierbij moesten we afgaan op de ervaring van anderen. Deze ervaring leert, dat boven een zekere dosis de kans op abcesvorming zeer groot is, terwijl bij de grootere doses fisteling van het abces moeilijker te vermijden, en de kans op verettering van regionaire lymphklieren grooter. Wij wilden dus trachten beneden deze gevaarlijke zône te blijven.

Uit de proeven van Kraus[2]) valt voorts af te leiden, dat het van belang is een zoo lang mogelijk in stand blijvend vaccinatie affect te krijgen. Bij proeven op apen heeft hij n.l. aangetoond, dat de immuniteit tegen experimenteele reïnfectie met t.b.c. slechts stand houdt zoolang de primo-infectie niet genezen is.

En tenslotte heb ik uit mijn proeven met geiten de indruk gekregen, dat hoe grooter en florider het B. C. G. proces, hoe krachtiger de immuniteit is.

Op grond van deze overwegingen, en steunend op de ervaringen van Weill-Hallé[3]), hebben wij zoo gekozen de dosis van $^1/_{20}$ mgr. Toen wij ook na deze dosis eenige malen abcesvorming en zelfs fisteling zagen optreden, daalden wij tot $^1/_{50}$ mgr. Toen

[1]) Journ. Am. Med. Ass., 91, 1928, 1876.
[2]) Zentr. Bl. f. Bact. u.s.w. Orig., 47, 1908 enWien. klin. Wschr. 19, 1910, 699.
[3]) Arch. de Méd. des Enfants, 31, 1928, 517 en Wien. klin. Wschr., 1928, 728.

wij na deze dosis echter slechts een zeer zwakke gevoeligheid voor tuberculine zagen optreden, keerden wij terug tot de dosis van $^1/_{20}$ mgr., waarmede we wel eenige malen nog abcesvorming, doch geen fisteling meer kregen. Wat die abcesvorming betreft hebben we ook overwogen of deze geheel te wijten zou zijn aan de B. C. G. als zoodanig, of dat hierbij ook niet gedacht moet worden aan de glasparels, waarmede de suspensie geschud wordt (glassplinters, toxische stoffen). Wij hebben ons dan ook voorgenomen in het vervolg de suspensie in een agaat-mortier te bereiden.

De kinderen, die wij B. C. G. wilden toedienen, zijn in de kliniek opgenomen, ten einde hen zoodoende buiten het contact met tuberculose lijders te brengen, totdat we konden aannemen, dat de immuniteit zich kon hebben ontwikkeld, m.a.w. totdat de kinderen positief gingen reageeren op tuberculine. De kinderen, die niet direct na de geboorte door opname in de kliniek geïsoleerd waren geweest, hebben we eerst minstens 6 weken in de kliniek geobserveerd, om zeker te zijn, dat ze nog niet met t.b.c. geïnfecteerd waren. Na het ontslag uit de kliniek zijn wij de kinderen poliklinisch blijven observeeren.

Het aantal kinderen, dat wij aldus met B. C. G. ingespoten hebben, is gering, en laat wel geen conclusie toe omtrent het immuniseerend effect. Evenwel is een nauwkeurige waarneming van een klein aantal kinderen toch van waarde. Het is mij daardoor mogelijk geweest, de kinderen herhaaldelijk precies te onderzoeken: de locale reacties op de injectieplaats en in de regionaire lymphklieren op den voet te volgen, het tijdstip van het optreden van de gevoeligheid voor tuberculine te bepalen door wekelijks de reactie van P i r q u e t te verrichten; door herhaalde longfoto's te nemen, te onderzoeken of zich geen afwijkingen in de longen ontwikkelden en last not least veelvuldig bloedonderzoek te verrichten. Het bloedonderzoek toch is in den laatsten tijd een hulpmiddel van onschatbare waarde geworden bij de beoordeeling van tuberculoselijders, omdat zich in het bloed de meerdere of mindere

activiteit der tuberculeuse processen weerspiegelt. Het witte bloedbeeld, waarin wij vooral de linksverschuiving en de zgn. toxische granula op het oog hebben, het eiwitgehalte van het bloedserum, en vooral de verhouding tusschen globuline en albumine, de uitzakkingssnelheid van de roode bloedlichaampjes, kunnen ons vooral als wij deze bepalingen gezamenlijk periodiek herhalen, een nauwkeurig beeld leveren van het verloop van een tuberculeuse infectie. En zoo zou dit onderzoek ook voor de B. C. G. infectie, die toch min of meer een tuberculeuse infectie is, ons kunnen inlichten over de meer of mindere heftigheid van de infectie en het verloop daarvan. Het bloedonderzoek verrichtte ik volgens de op de kinderkliniek gebruikelijke methodes: voor de keuring van de toxische granula wordt gebruikt een zure Giemsa-oplossing in buffer pH 5.4, de bloedeiwitten werden gemeten volgens de methode van de spreiding in monomoleculaire laag (de spreiding werd steeds verricht door Dr. Grendel), de uitzakkingssnelheid werd bepaald volgens Westergren (uitvoerige beschrijving der methodes door van Brero[1]) en Kapteyn[2])). Hierbij moet ik alleen aanteekenen dat ik er in den laatsten tijd toe overgegaan ben het bloed voor de uitzakking niet per venepunctie af te nemen, hetgeen bij zuigelingen met een goed ontwikkeld onderhuidsch vetweefsel op moeilijkheden kan stuiten, doch het bloed dat vloeide uit een prikwondje, opving in een maatpipet,waarin zich reeds citras natricus-oplossing bevond. De hoeveelheid bloed, die ik zoo verzamelde, was 0.8 cc., waarbij 0.2 cc. 5 % citras natricus, ruim voldoende om daarmede een buis voor de uitzakking te vullen met een kaliber van 0.85 m.M. (Kapteyn gebruikte buizen met een diameter van 2.5 m.M.). Bij meermalen herhaald onderzoek was het ons gebleken, dat de uitzakking in de wijde en de nauwe buis vrijwel overeenstemde. Voor de bepaling van serumeiwitten is hoogstens 1 cc. bloed noodig. Rekent men dan voor

[1]) Diss. Leiden 1928.
[2]) Diss. Leiden 1928.

de leucocytenpipet, uitstrijkjes en morsen nog eens 0.2 cc., dan heeft men dus in totaal voor een volledig bloedonderzoek op deze wijze noodig ± 2 cc., een hoeveelheid die men ook een zuigeling zonder bezwaren herhaalde malen kan ontnemen.

Allereerst wil ik nu een verslag geven van 10 door ons ingespoten kinderen.

**Willem v. d. Z.** Klin. 1927-1928, No. 174, geboren 23 September 1927, wordt op 8 November, dus op een leeftijd van 6 weken in de kliniek opgenomen met een lichte dyspepsie. Hij is het derde kind van een gezonden vader en een moeder met larynx t.b.c. (waarvoor zij al voor haar huwelijk werd behandeld). De beide andere kinderen zijn gezond (het oudste is in Februari 1927 op den leeftijd van bijna 3 jaar in de kliniek verpleegd wegens rachitis en anaemie. Pirquet —). Hij zou op tijd geboren zijn in aangezichtsligging. Hij is eerst gevoed met melkverdunningen en de laatste paar weken met karnemelkpap, waaraan boter toegevoegd werd. Bij opname weegt hij 3640 gram, is iets te mager, heeft een goede huidturgor, enkele kliertjes onder de kaakhoeken, wat opgezette buik. Hij hoest wat, bij percussie en auscultatie worden geen afwijkingen in de borst gevonden. De dyspepsie is hij na een maand te boven. Hij komt dan in het verdere verloop goed aan in gewicht, en maakt het steeds goed, afgezien van het feit dat hij telkens sukkelt met verkoudheid en bronchitis, eenmaal een otitis media, en een enkele maal wat puistjes en een eczeempje in het gezicht.

De wekelijks herhaalde reactie van Pirquet blijft steeds negatief, zoo ook de reactie van Mantoux ($^1/_{1000}$) verricht op 12 Mei. Den 15den Mei gaan wij er toe over hem een inspuiting van B. C. G. te geven $^1/_{20}$ mgr. gesuspendeerd in 0.2 cc. verdunningsvloeistof subcutaan rechts laag interscapulair. Noch met temperatuur noch in zijn gewichtscurve reageert hij op deze injectie. Vanaf den 1sten Juni, dus reeds 17 dagen na de injectie, is een infiltraatje te voelen onder de huid op de injectieplaats, dat vrij snel grooter wordt tot 2 cM. in doorsnee (op 19 Juni). De Pirquet is voor het eerst positief op 22 Juni, d.i. 38 dagen na de injectie. Spoedig daarna, op 1 Juli, verlaat hij de kliniek met een gewicht van 7400 gram. Het is een flinke jongen geworden, die zich in het bezit van 2 tanden verheugt.

Daarna zie ik hem nog meermalen terug. Op 2 Augustus is het infiltraat geabcedeerd, de huid boven het abces is rood en warm. Ik aspireer 1 cc. dikke etter. De okselklieren zijn een weinig gezwollen aan den rechterkant. Op 16 Augustus en 12 September wordt telkens nog eens 1 cc. etter uitgezogen, die de laatste maal wat brokkelig is. Ofschoon het abces nog fluctueert, lukt het op 25 September niet meer uit het abces, dat nu geslonken is, en waarboven de huid dun en livide verkleurd is, iets te aspireeren. Hij is intusschen flink gegroeid, is nu een jaar oud, weegt 9500 gram, de groote fontanel is bijna gesloten, en hij heeft 8 tanden. Hij maakt een gezonden indruk.

Nu zie ik het kind pas bijna 4 weken later, op 18 October, terug. Het abces is op 2 plaatsen doorgebroken, er heeft zich slechts weinig pus uit ontlast. De fistels zijn 11 December gesloten, en het infiltraat is grootendeels geresorbeerd. Op 23 Januari wijzen enkele blauw-roode vlekken in de huid nog slechts de plaatsen aan, waar het abces zich bevonden heeft. Er is geen spoor van een infiltraat meer. Hij heeft hypertrophische tonsillen, is echter overigens geheel gezond. Hij staat, doch loopt nog niet.

Half Februari komt zijn moeder te overlijden aan griep gecompliceerd door partus praematurus. Voordien zou de larynxtuberculose al erger geworden zijn.

Hij wordt nu verder opgevoed bij gezonde familie, die hem 7 Maart nog eens op de polikliniek laat kijken. Hij maakt het goed. De litteekens van de B. C. G. fistels worden bleeker; de okselklieren rechts zijn nog wat vergroot en hard.

Over de longfoto's valt het volgende te zeggen:

Die van 2 en 23 Januari, 30 Maart en 1 Mei geven geen aanleiding tot eenige opmerking, zij zijn geheel negatief. Op die van 22 Juni 1928 zijn een paar lichte schaduwvlekjes in de buurt van de rechter hilus te zien, de geheele rechterlong is wat vlekkig. Ongeveer dezelfde bevinding op die van 18 October en 11 December 1928.

23 Januari 1929: streek van rechter hilus en even daaronder laat weinig licht door, rechts in het midden tamelijk perifeer, een paar kleine vlekjes, rechts naast het hart enkele wazige schaduwtjes.

7 Maart: foto mislukt.

Het bloedonderzoek leerde het volgende:

| Dat. | Aantal leucoc. | Eos. | Bas. | Segm. | Staafk. | Lymph. | Mon. | Türck. | Tox. gr. | glob. alb. | Uitzakking | Bijzonderheden |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 23-4-28 | 4900 | 1 | 0 | 5 | 28 | 58 | 7 | 0 | 12 % | 3.4 4.6 | 13—83 | Verkouden. Hoest. |
| 2-5-28 | | 3 | 0 | 6 | 14 | 70 | 7 | 1 | 25 „ | | | |
| 11-5-28 | | 3 | 0 | 17 | 14½ | 55½ | 8½ | 0 | 49 „ | | | Eczeemplekjes |
| | | | | | | | | | | | | 15-5 28. B.C.G. 1/30 mgr. |
| 21-5-28 | 9650 | 0 | 1 | 34 | 12 | 39 | 10 | 1 | 100 „ | | | |
| 29-5-28 | 8650 | 2½ | 0 | 13 | 13 | 65 | 5 | 0 | 87 „ | | | |
| 5-6-28 | 9550 | 1½ | ½ | 19 | 25½ | 44½ | 9 | 0 | 40 „ | | | Roode keel. Hoest. |
| 18-6-28 | 14400 | ½ | 0 | 17½ | 16½ | 56 | 9 | ½ | 88 „ | 3.9 4.6 | 12—100 | „ „ „ |
| 25-6-28 | 8200 | 2 | 0 | 20½ | 15½ | 51 | 9 | 2 | 92 „ | | | „ „ „ |
| 12-7-28 | 7400 | 4 | 0 | 22 | 8 | 55 | 11 | 0 | 96 „ | | | 1-7-28. Ontslag |
| 2-8-28 | 9250 | 3½ | ½ | 21 | 22 | 42½ | 9 | 1½ | 74 „ | | | B.C.G. abces. |
| 16-8-28 | 12300 | 2½ | 0 | 19 | 22 | 44 | 11½ | 1 | 95 „ | | | „ „ |
| 30-8-28 | | 4½ | 0 | 9½ | 12½ | 58 | 7½ | 2½ | 93 „ | | 42—130 | „ „ |
| 13-9-28 | 14500 | 5 | 0 | 9 | 23½ | 50 | 12½ | 0 | 98 „ | | | „ „ |
| 25-9-28 | 14700 | 3½ | 0 | 16 | 10½ | 62 | 8 | 0 | 98 „ | 3.8 4.7 | | „ „ |
| 18-10-28 | 15975 | 8 | 0 | 12½ | 12 | 66½ | 4½ | 0 | 96 „ | | 38—140 | Abces fistelt. |
| 1-11-28 | 17250 | 11½ | 1½ | 21 | 12½ | 48 | 5½ | 0 | 93 „ | | | „ „ |
| 11-12-28 | 9100 | 1½ | 1 | 7 | 29½ | 50 | 10 | 1 | 67 „ | 3.7 4.1 | 30—129 | Nog gering infiltraat |
| 7-3-29 | 11700 | 8½ | 1½ | 27½ | 3 | 51½ | 8 | 0 | 46 „ | 2.8 4.9 | | Genezen. |

**Epikrise.**

Dit kind, dat thuis aan besmetting door zijn moeder met larynx-t.b.c. blootstond, kwam op den leeftijd van 6 weken in de kliniek. Ruim 9 maanden oud verliet hij de kliniek, waar hij op een leeftijd van bijna 8 maanden met $^1/_{20}$ mgr. B. C. G. was ingespoten. Hij kwam thuis weer in contact met zijn moeder, die achteruitging, en overleed toen hij 7 maanden thuis was. Afgezien van het feit dat dit exsudatieve kind telkens verkouden was, en een jaar oud al flink hypertrophische tonsillen had, maakte hij geen ziekten door, en voorzoover wij het tot nu toe konden nagaan, heeft hij geen tuberculose. Op de B. C. G. injectie volgde na 17 dagen een infiltraat, dat na 2½ maand geabcedeerd was, en na 5 mnd. fistelde, gedurende twee maanden. De reactie van Pirquet was positief op den 38sten dag. Direct in aansluiting op de B. C. G. injectie trad een sterke toxische korreling in zijn leucocyten op, die aanhield tot het abces gesloten was. Ofschoon bij dit patiëntje de telkens terugkeerende verkoudheden ook wel hun invloed op het witte bloedbeeld laten gelden, valt het toch op, dat, toen het kind verder niets mankeerde, ten tijde van het abces geregeld een linksverschuiving (40 % of meer van de polymorphkernige leucocyten zijn staafkernig) van eenige beteekenis had. Ook het aantal witte bloedcellen werd toen constant groot gevonden. De cijfers voor het globuline en albumine gehalte van het bloedserum zijn niet afwijkend van het normale. De uitzakkingssnelheid der roode bloedlichaampjes is tijdens het abces verhoogd. Het maakt de indruk, dat dit kind tamelijk krachtig gereageerd heeft op de vaccinatie.

**Anton T.** Klin. 1927-1928, No. 334, geboren eind November 1927. 3e kind van een gezonden vader en een moeder met ernstige longtuberculose (de beide andere kinderen zijn niet sterk) is na 10 dagen borstvoeding gevoed met sterk verdunde melkmengsels. Hij komt 3 weken oud, op 12 December 1927, in de kliniek met een gewicht van 3020 gram, duidelijk

vermagerd met een matige huidturgor, maakt geen zieken indruk. Hij zou steeds leelijke luiers gehad hebben, vermoedelijk hongerontlasting. Het kind is dan ook waarschijnlijk slechts ondervoed, afwijkingen heeft hij verder niet. Voorzichtigheidshalve wordt hij gevoed met stijgende hoeveelheden karnemelk, zoodat hij na een week reeds het volle quantum krijgt. In de kliniek ontwikkelt zich bij hem een pemphigus neonatorum onder temperatuursverhooging, tweemaal krijgt hij een convulsie. De pemphigus breidt zich uit over het geheele lichaam. Na een week is hij al weer beterende, doch krijgt nu nog enkele staphylococcen-abcessen, die pas half Januari geheel tot genezing zijn gekomen. In Februari krijgt hij dan nog tweemaal een dyspepsie door te maken, en zoo begint hij pas in Maart krachtig in gewicht toe te nemen. Eind Maart en begin April wordt het gunstige verloop nog eens onderbroken door een urticaria gevolgd door een paar etterpuisten op het achterhoofd. Later heeft hij dan nu en dan nog eens een eczeempje en een abcesje, met weinig invloed op zijn algemeenen toestand.

Er zijn geen verschijnselen aanwezig, die wijzen op een tuberculeuse infectie: zoo blijft ook de wekelijks verrichte reactie van Pirquet steeds negatief, evenals een reactie van Mantoux op 12 Mei 1928. Wij achten ons zoodoende gerechtigd op 15 Mei tot een B. C. G. injectie over te gaan van $^1/_{20}$ mgr. in 0.2 cc. verdunningsvloeistof subcutaan rechts interscapulair, die zonder reactie verdragen wordt. 18 dagen later begint zich het infiltraat al te ontwikkelen. Reeds den 7den Juni wordt hij door de familie naar huis gehaald, waar hij echter niet in contact komt met zijn ernstig zieke moeder, die daags daarna overlijdt. Bij zijn ontslag weegt hij 5300 gram en verkeert in uitstekende conditie.

Poliklinisch zie ik het kind op ongeregelde tijden terug, voor het eerst op 21 Juni, dus 37 dagen na de B. C. G. injectie. Het infiltraat is nu tot een kwartjesgroot, vrij onder de huid beweeglijk hard knobbeltje geworden. De Pirquet is zwak positief. Het infiltraat wordt nog grooter tot 4 bij 2 cM., verweekt en maakt den indruk van een kyste, de okselklieren zwellen rechts een weinig. Op 8 Augustus 1928 is er 0.4 cc. etter uit te aspireeren. Het abces vertoont weinig neiging tot resorbeeren, evenmin om door de huid door te breken. Op 31 October bestaat het nog vrijwel onveranderd. Daarna zie ik het kind voorloopig niet terug. Op 30 Januari

## Bloedonderzoek.

| Dat. | Aantal leucoc. | Eos. | Bas. | Segm. | Staafk. | Lymph. | Mon. | Türck. | Tox. gr. | glob. alb. | Uitzakking | Bijzonderheden. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3-4-28 | 14300 | 6 | 0 | 33 | 12 | 39 | 9 | 0 | 9 % | 4.4 3.6 | 12—93 | Abcesje hoofd. Eczeem gezicht. |
| 11-5-28 | | 7 | 0 | 11½ | 3½ | 68 | 9 | 0 | 26 „ | 3.3 3.9 | | Eczeem gezicht. Op 15-5-28 1/20 mgr. B.C.G. |
| 21-5-28 | 10500 | 5 | 0 | 16½ | 3 | 62 | 13 | ½ | 88 „ | | | |
| 29-5-28 | 12150 | 7 | 1 | 16 | 1½ | 67½ | 6½ | ½ | 63 „ | | | |
| 5-6-28 | 9700 | 6½ | 1 | 11 | 4½ | 70 | 5 | 0 | 38 „ | | | |
| 21-6-28 | 13400 | 5 | 0 | 20 | 15½ | 50½ | 5½ | 3½ | 91 „ | | | |
| 12-7-28 | 12800 | 3 | 0 | 22 | 8 | 56 | 11 | 0 | 83 „ | | | |
| 7-8-28 | 14200 | 12 | 0 | 24 | 5½ | 49 | 8 | 1½ | 80 „ | | | B.C.G. abces. |
| 22-8-28 | 14100 | 12 | ½ | 18½ | 2 | 57 | 9 | 1 | 29 „ | | | „ „ |
| 5-9-28 | | | | | | | | | | | 32—125 | „ „ |
| 9-10-28 | 15460 | 11 | ½ | 26 | 6 | 46 | 10½ | 0 | 31 „ | | | „ „ |
| 31-10-28 | 20200 | 9½ | 0 | 16 | 2 | 69 | 3 | ½ | 22 „ | 2.9 4.6 | 16—100 | |

bericht mij de vader dat hij nog niet durft te komen, omdat het kind mazelen en bronchitis heeft gehad. Hij zou al staan en met de pot mede eten. Eerst 8 April verschijnt hij weer op de polikliniek, is nu 17 maanden oud, veel te dik door overvoeding, 12 tanden, 4 kiezen, loopt. Hij heeft geen afwijkingen bij percussie en auscultatie. Het B. C. G. infiltraat is verdwenen. De reactie van Pirquet is zwak positief.

De longfoto's (1 Mei 1928, 9 October 1928 en 8 April 1929) negatief.

**Epikrise.**

Reeds 3 weken na de geboorte kwam dit kind van een moeder met ernstige longtuberculose in de kliniek. Nadat hij daar van een voedingsstoornis was genezen, maakte hij een ernstige pemphigus en eczemen, gevolgd door abcesjes, door. Eerst toen hij 6½ maand oud was kreeg hij een inspuiting van $^1/_{20}$ mgr. B. C. G., waarop zich na 18 dagen een infiltraat, en binnen 3 maanden een abces ontwikkelde. De reactie van Pirquet was positief na 37 dagen. Ruim 3 weken na de vaccinatie verliet hij de kliniek. Thuis kwam hij niet meer in contact met zijn moeder, die spoedig overleed, en ook niet met andere tuberculoselijders. Het kind groeide sindsdien voorspoedig.

Van het bloedonderzoek valt te vermelden, dat in aansluiting aan de B. C. G. injectie, een vrij sterke toxische korreling in de leucocyten optrad, die reeds ging zakken toen het abces nog bestond. Slechts eenmaal, op 21-6-'28, juist toen de reactie van Pirquet voor de eerste maal positief was, had hij wat meer staafkernige leucocyten als anders, doch overigens heeft hij geen linksverschuiving in zijn witte bloedbeeld vertoond. De uitzakkingssnelheid is te zelden bepaald om daaruit eenige conclusies te mogen trekken.

**Reinier K.** Klin. 1927-1928, No. 936, geboren 19 Februari 1928, opgenomen 4 April 1928, dus op een leeftijd van 6 weken. Hij wordt naar de kliniek verwezen door een

consultatiebureau voor zuigelingen, wegens vermoedelijk contact met t.b.c. De moeder, wier vader aan tuberculose lijdt, hoest. Haar sputum is negatief, terwijl bij physisch onderzoek niets gevonden wordt. Op een Röntgenfoto is geen duidelijk actieve t.b.c., wel verschijnselen van een oude perifocale ontsteking. Verder is het kind tijdens het kraambed van de moeder verzorgd door een dienstmeisje, dat in een sanatorium verpleegd was, en nog veel hoestte. De beide andere kinderen van de moeder zouden gezond zijn, al hoesten ze ook wel eens. De vader is gezond.

Het kind zelf hoest, en sinds een week spuwt het en heeft frequente dunne luiers. Hij is 5 weken aan de borst gevoed, maar vanaf den 14den dag heeft hij bijvoeding gehad met verdunde melk met suiker. Hij weegt 4520 gram, maakt bij opname geen zieken indruk, is alleen te mager. Het hoesten is afhankelijk van eene verkoudheid, die eenige temperatuursverhooging geeft. Er ontwikkelt zich in de kliniek bij hem nog een abces op den rug, maar dat alles is na een maand genezen, terwijl de lichte dyspepsie al eerder is overwonnen. Vanaf begin Mei begint dan het kind goed in gewicht aan te komen, maar op het eind van dezelfde maand komt er een kink in de kabel, omdat bij omzetting van de voeding van karnemelk op melk met water, hij direct weer leelijke luiers krijgt en afvalt. Weer op karnemelk maakt hij het dan matig goed, hij komt weinig of niet aan, en eerst in Juli gaat het gewicht weer behoorlijk in de hoogte, en zoo weegt hij dan bij zijn ontslag op 1 Augustus 5770 gram.

Het contact met t.b.c. patiënten had bij dit kind nog niet geleid tot infectie, zooals wij mogen besluiten uit het 10 weken lang negatief blijven van de reactie van Pirquet, die ongeveer wekelijks verricht werd, evenals van de reactie van Mantoux op 12 Mei. Ook de meerdere malen opgenomen Röntgenfoto's van de thorax waren negatief.

Zoo wordt dan den 13den Juni 1928 B. C. G. toegediend, weder subcutaan rechts interscapulair $^1/_{20}$ mgr. in 0.2 cc. verdunningsvloeistof, die aanleiding geeft tot de vorming van een infiltraat, dat voor het eerst op 12 Juli, dus 29 dagen na de injectie, voelbaar wordt. De gevoeligheid voor tuberculine verraadt zich het eerst op 20 Juli, d.i. 37 dagen na de injectie, door een positieve reactie van Pirquet.

1 Augustus wordt dus het kind ontslagen en komt dan weer in contact met de moeder. Korten tijd na het ontslag

zou hij gedurende 1 week ook in contact zijn geweest met zijn grootvader, die aan long t.b.c. lijdt.

Het infiltraat is nooit groot geworden, hoogstens erwtgroot, is niet verweekt of doorgebroken en is langzaam aan geslonken, tot het in October nauwelijks voelbaar is. In Februari 1929 was het nog steeds even voelbaar. De okselklieren waren in den beginne rechts een weinig gezwollen.

Nog tweemaal is het kind verpleegd in de kliniek, resp. van 4 October 1928 tot 12 November 1928 en van 11 Februari 1929 tot 28 Februari 1929. De eerste maal wegens bronchitis en rhinitis. Vermeldenswaard is daarvan, dat de reactie van Pirquet op 6 November negatief, die van Mantoux op 8 November positief is. De tweede maal is het weer opgenomen om dezelfde reden. Hij zou afgevallen zijn de laatste weken en koortsig zijn. Het is een dik pasteus kind geworden, met nu en dan urticaria erupties, hij heeft een lichte rachitis. Tijdens het laatste verblijf heeft hij verhoogde temperatuur, subfebriel tot maximaal 38.1°, hoest veel, heeft bronchitische geruischen, die gaandeweg verdwijnen, is overigens monter en wordt in goede conditie ontslagen. De reactie van Pirquet was eenmaal zwak positief, eenmaal positief.

Waar het klinisch verloop, evenmin als het bloedonderzoek eenig vermoeden geeft, dat er een actief tuberculeus proces in het spel is, brengt een Röntgenfoto, vooral die van 11 Februari 1929, ons in dubio. Op de foto's van 6 en 17 October en 2 November 1928 was een lichte onscherp begrensde schaduw in het rechter onderste longveld te zien, op die van 11 Februari 2 onder elkaar liggende schaduwen in het rechter onderste longveld, en in de rechter hilus uitgebreide intensieve schaduwen, terwijl rechts door de geheele long verspreid kleine schaduwvlekjes liggen, die wij links missen. Deze foto is zeer verdacht.

Bloedonderzoek z. o. z.

**Epikrise.**

Een kind, dat 6 weken oud in de kliniek kwam, was in contact geweest met 2 personen met longtuberculose. Het was nog niet tuberculeus besmet, en daarom werd hem, vier maanden oud, $^1/_{20}$ mgr. B. C. G. ingespoten. Na 29 dagen was voor het eerst een infiltraat voelbaar. Het infiltraat, dat niet verweekte, bleef

## Bloedonderzoek.

| Dat. | Aantal leucoc. | Eos. | Bas. | Segm. | Staafk. | Lymph | Mon. | Türck. | Tox. gr. | glob. alb. | Uitzakking | Bijzonderheden. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 28-4-28 | 28700 | 2 | 0 | 18 | 17 | 61 | 2 | 0 | | 3.5 4.2 | | Abces rug. |
| 7-5-28 | 15500 | 4 | 0 | 13½ | 7½ | 71½ | 4½ | 0 | 22 % | 3.6 3.5 | 14—103 | |
| 16-5-28 | | 6½ | 0 | 5 | 4 | 73½ | 4 | 0 | 24 „ | | | |
| 30-5-28 | 8200 | 3 | 0 | 16½ | 7½ | 66½ | 6½ | 0 | 9 „ | | | |
| 9-6-28 | 11350 | 4½ | 0 | 10 | 13 | 59½ | 6 | 3 | 9 „ | | | Eczeemplekjes 13-6-28. 1/20 mgr. B.C.G. |
| 20-6-28 | 13600 | 1 | ½ | 24 | 7½ | 59½ | 6½ | 1 | 40 „ | | | |
| 26-6-28 | 16300 | 4 | 0 | 16 | 6 | 64 | 7 | 3 | 55 „ | | | |
| 2-7-28 | 11900 | 1½ | ½ | 26½ | 6½ | 61 | 3½ | ½ | 40 „ | | | |
| 23-7-28 | 14600 | 2 | 0 | 19½ | 3 | 68½ | 6 | 1 | 24 „ | | | |
| 30-7-28 | 14200 | 3 | 0 | 17½ | 3½ | 70 | 5 | 1 | 60 „ | | | |
| 30-8-28 | 23660 | 8 | 0 | 14 | 3 | 68 | 7 | 0 | 41 „ | | | |
| 5-10-28 | 11500 | 9 | 2/3 | 17 | 9 1/3 | 57 | 5 1/3 | 1 2/3 | 41 „ | 3.2 4.1 | | Griep. |
| 12-10-28 | 11500 | 1½ | ½ | 12½ | 28½ | 47 | 7 | 0 | 69 „ | | | „ |
| 19-10-28 | 14300 | 2 | 0 | 15 | 12 | 68 | 2½ | ½ | 46 „ | | | „ |
| 26-10-28 | 13600 | 2½ | 0 | 27½ | 8 | 57½ | 4½ | 0 | 24 „ | | | „ |
| 2-11-28 | 10350 | 2 | ½ | 19½ | 2½ | 71 | 4 | ½ | 9 „ | | | |
| 9-11-28 | 8600 | 2 | 0 | 22 | 4 | 66½ | 5 | ½ | 0 „ | | | |
| 12-2-29 | 10700 | 1 | 0 | 17½ | 4 | 74½ | 3 | 0 | 10 „ | 3.3 4.7 | 5—48 | Bronchitis. |

tot ongeveer 8 mnd. na de injectie voelbaar. De reactie van Pirquet was positief 29 dagen na de injectie. Het kind kwam thuis, 5½ mnd. oud en 1½ mnd. na de vaccinatie, in contact met de moeder, die een lichte long t.b.c. heeft, en ook korten tijd met een andere tuberculoselijder. Tweemaal (8 mnd. en 12 mnd. oud) werd hij nog korten tijd in de kliniek verpleegd wegens bronchitis. Overigens was oogenschijnlijk niets op de gezondheid aan te merken. Alleen waren enkele Röntgenfoto's van de borstkas verdacht op long t.b.c. Langere observatie zal moeten leeren, of dit kind aan long t.b.c. lijdt.

Ook dit patiëntje reageerde op de B. C. G. injectie met een vermeerdering van toxisch gekorrelde leucocyten, die echter beperkt bleef. Overigens werden geen veranderingen in de bloedsamenstelling in aansluiting op de B. C. G. inspuiting gevonden.

**Pieter van K.** Klin. 1927-1928, No. 945, geboren 22 Sept. 1927. Het 4de kind (oudste 4 jaar) van een gezonde moeder en een vader, die, lijdend aan een inactieve tuberculose van beide longen (onderzoek polikliniek voor inwendige ziekten) altijd hoest en opbrengt. Het sliep vanaf de geboorte met zijne ouders in een bedstede. Het gezin is slecht behuisd. De andere kinderen zouden gezond zijn.

De moeder komt 5 April 1928 met hem op de polikliniek, omdat hij sinds een maand hoest en het daarbij soms benauwd heeft; geen hoestbuien. Vanaf de geboorte al „vol op de borst". Hij heeft geen borstvoeding gehad, altijd melkverdunningen met veel meel. Altijd mooie luiers gehad. Hij maakt geen zieken indruk, heeft rachitis (groote fontanel, craniotabes, rozenkrans, epiphysairzwellingen). Percutorisch geen afwijkingen, bij auscultatie aan de rechtertop wat ruw ademen en enkele bronchitische geruischen. Verder een roode keel. De enkele dagen later gemaakte Röntgenfoto vertoont rechts een streepvormige schaduw van een interlobair proces, doch verder geen afwijking.

Onder poliklinische behandeling valt het kind in 2 weken tijd 225 gram af en wordt 19 April opgenomen in de kliniek. Nu zijn aan beide bases van de longen achter enkele vochtige ronchi te hooren, rechts voor wat versterkte bronchophonie

met verscherpt tot subbronchiaal ademgeruisch. De milt is vergroot tot 1½ vingerbreed onder de ribbenboog. De temperatuurcurve vertoont gedurende de geheele verpleging in de kliniek telkens kleine topjes tot 37.7° en 37.8°, slechts tweemaal overschrijdt de temperatuur even de 38°. Ofschoon de physische afwijkingen in de kliniek wel spoedig minder worden, blijft hij toch telkens wat hoesten, en de catarrh van de bovenste luchtwegen geneest nooit geheel en al. Het gewicht is na een week stationnair gebleven te zijn, geregeld toegenomen van 7030 gram op 19 April tot 8380 gram op 26 Juli. De rachitis geneest snel onder behandeling met vigantol en hoogte-zon. Het is een levendig kind, dat een gezonden indruk maakt.

De Röntgenfoto van 14 Mei vertoont geen afwijkingen meer in de longen. De reactie van Pirquet wordt wekelijks verricht, en als deze tot 13 Juni, dus 55 dagen lang negatief is gebleven, wordt overgegaan tot B. C. G. injectie $^1/_{20}$ mgr. subcutaan rechts interscapulair. Bij het ontslag op 26 Juli, dus 43 dagen later, is ter plaatse nog geen infiltraat ontstaan en is de reactie van Pirquet nog negatief. Op de foto van 29 Juni zijn geen afwijkingen.

Na het ontslag is hij verder poliklinisch geobserveerd. Op 9 Augustus wordt voor het eerst een infiltraatje van de B. C. G. gevoeld, terwijl de reactie van Pirquet dan zwak positief is geworden. Pas 4 weken later komt de moeder met het kind terug en nu blijkt het infiltraat geabcedeerd en reeds naar buiten doorgebroken te zijn; uit het fisteltje is wat dunne pus te drukken. De rechter okselklieren zijn een weinig gezwollen. Den 24sten October 13 maanden oud en 10650 gram zwaar, met 8 tanden en stevig op zijne beenen staande, laat hij zich nog eens zien. De fistel is gesloten, er zit daar nog een korstje, de huid is rondom wat blauwrood gekleurd, infiltraat is er heel weinig meer. Hij zou nu al 4 weken verkouden zijn, doch niet hoesten. Achter op de pharynx zie ik wat slijm uit de neuskeelholte komen. In de longen vind ik bij physisch onderzoek geen afwijkingen. De Röntgenfoto laat rechts minder licht door dan links, doch er zijn geen omschreven schaduwen.

Ongeveer een maand later komt hij nog eens terug wegens een acute darmcatarrh. Een nog eens gemaakte foto geeft hetzelfde beeld.

De laatste maal, dat ik hem gezien heb, is op 27 Maart

## Bloedonderzoek.

| Dat. | Aantal leucoc | Eos. | Bas. | Segm. | Staafk. | Lymph. | Mon. | Türck. | Tox. gr. | glob. alb. | Uitzakking | Bijzonderheden. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2-5-28 | | 1 | 0 | 8 | 5 | 80 | 6 | 0 | 0 % | | | |
| 7-5-28 | 16300 | 2½ | 0 | 11½ | 1 | 79½ | 5½ | 0 | 8 „ | | 1—20 | |
| 16-5-28 | | 3 | 0 | 12 | 1½ | 78 | 5½ | 0 | 29 „ | 3.4 3.9 | | |
| 30-5-28 | 14850 | 3 | 1 | 13½ | 4 | 70 | 8½ | 0 | 0 „ | | | |
| 9-6-28 | 13800 | 2½ | ½ | 9½ | 1½ | 84½ | 1½ | 0 | 0 „ | | | |
| 20-6-28 | 11600 | 3 | 0 | 9 | 1 | 84 | 3 | 0 | 10 „ | | | 13-6-28. 1/20 mgr. B.C.G. |
| 12-7-28 | 6300 | 5 | 1 | 15 | 5 | 70 | 4 | 0 | 30 „ | | | |
| 26-7-28 | 17750 | 6 | 0 | 17 | 1 | 73 | 3 | 0 | 44 „ | | | Ontslag. |
| 9-8-21 | 14000 | 5½ | 1 | 16 | 4½ | 65½ | 7½ | 0 | 37 „ | | | |
| 6-9-28 | 18700 | 3 | 0 | 10 | 2 | 78 | 7 | 0 | 9 „ | | | fistelend abces. |
| 24-10-28 | 17600 | 4½ | ½ | 10½ | ½ | 76 | 8 | 0 | 58 „ | 3.3 4.4 | 13—126 | |

1929. Hij is dan 17 maanden en weegt 11 K.G., ziet er gezond uit, zou nog wel eens wat hoesten. Rechts subclaviculair wat tympanitische toon. Pirquet —, X-foto negatief.

**Epikrise.**

Een kind van een vader met lichte long t.b.c. werd 7 maanden oud in de kliniek opgenomen met een lichte infectie van de luchtwegen. Hij was nog niet met tuberkelbacillen geïnfecteerd. Op een leeftijd van 9 mnd. werd hem $^1/_{20}$ mgr. B. C. G. ingespoten. 6 weken later werd hij ontslagen. Eerst bijna twee maanden na de injectie was voor het eerst een infiltraatje voelbaar, tegelijk dat de reactie van Pirquet positief uitviel. Drie maanden na de injectie was het infiltraat verweekt en reeds doorgebroken. Ruim 4 maanden na de injectie was de fistel gesloten. Het kind heeft het verder (8 mnd. na het ontslag) goed gemaakt.

Wat het bloedonderzoek betreft: een zeer geringe vermeerdering van het aantal toxisch gekorrelde leucocyten is het eenige, wat daarvan te zeggen valt.

**Jan van E.** Klin. 1927-1928, No. 1287. Wordt 18 Juni 1928 reeds een paar uur na de geboorte in de kliniek gebracht voor B. C. G. toediening. Zijn moeder lijdt n.l. aan long t.b.c., zij brengt al langen tijd geregeld op, heeft ook wel eens een haemoptoë gehad, is echter nooit bedlegerig. Het sputum was verleden jaar positief, en op een toen gemaakte Röntgenfoto waren niet veel afwijkingen gevonden.

Dit kind is het 9de kind. De 3 oudste kinderen van 10, 9 en 8 jaren, zouden gezond zijn, evenals een kind van 1½ jaar, doch daartusschen in zijn 4 kinderen overleden, alle aan „bronchitis" (waarvan 1 in de kliniek: bronchiolitis, pleuritis, atelectase, Pirquet-) op leeftijden van 4 tot 16 maanden.

Op de gezondheidstoestand van dit kind, dat bij binnenkomst 3300 gram weegt, is niets aan te merken. Het is ook gedurende zijn verblijf in de kliniek van 39 dagen niet ziek geweest. 3 Dagen na opname is hem $^1/_{50}$ mgr. B. C. G. in 0.2 cc. verdunningsvloeistof subcutaan rechts interscapulair

ingespoten, waarop hij niet gereageerd heeft. 29 Dagen na de injectie is de reactie van Pirquet voor de eerste maal zwak positief en op denzelfden dag voelen wij voor het eerst een klein infiltraatje van 3 bij 3 mM., beweeglijk onder de huid. Het wordt niet grooter, doch slinkt na het ontslag spoedig (20 Augustus) tot speldeknopgrootte, en blijft als zoodanig nog lang voelbaar (nog op 17 November 1928). De okselklieren rechts zijn niet gezwollen geweest. De reactie van Pirquet is op 20 Augustus duidelijk positief.

Na zijn ontslag uit de kliniek op 28 Juli 1928 komt hij weer in innig contact met zijne moeder. Nu en dan zien wij hem terug. Het wordt een bleek wat slap kind, dat al op een leeftijd van 5 maanden aan rachitis lijdt, in den winter een bronchitis en waterpokken doormaakt, nu en dan urticaria heeft, maar het toch op 7 Maart op een leeftijd van bijna 9 maanden zoover gebracht heeft, dat hij kruipt en loopt in zijn ledikantje. Toch heeft hij dan nog een duidelijke rachitis, matig slappe spieren, 2 tanden, ziet wat bleek, heeft urticaria, doch overigens zijn er geen afwijkingen bij hem te vinden.

Op 14 Maart wordt hij nog eens opgenomen in de kliniek, omdat hij stuipen(?) gehad had des ochtends. Vermoedelijk is dat echter slechts een koortsaanval geweest, waarbij het kind heeft liggen rillen (Ca. bloedserum 12.2 mgr. per 100 cc.). In de kliniek heeft hij 1 dag nog 40° koorts gehad, met een urticaria uitslag, doch er was verder niets te vinden, ook niet op de Röntgenfoto's van 16 en 21 Maart, zoodat hij 21 Maart weer ontslagen kon worden. Terug geweest op 30 Maart met urticaria en op 10 April. Op 27 Mei zie ik hem nog eens weer. Hij ziet er goed uit, is vroolijk en levendig. Hij is na zijn ontslag nog wat blijven hoesten, maar de urticaria is verder weggebleven. De rachitis is bijna genezen. Bij physisch onderzoek geen afwijkingen. Röntgenfoto: een intensieve, wazig uitloopende schaduwvlek in rechterhilus, die op de foto van 10 April ook al opgevallen was.

**Epikrise.**

Een kind van een moeder met chronische long t.b.c. (in het vorig jaar sputum +) werd direct na de geboorte in de kliniek gebracht, en 3 dagen later met $^1/_{50}$ mgr. B. C. G. ingespoten. Een

## Bloedonderzoek.

| Dat. | Aantal leucoc. | Eos. | Bas. | Segm. | Staafk. | Lymph. | Mon. | Türck. | Tox. gr. | glob. alb. | Uitzakking | Bijzonderheden. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 19-6-28 | | 0 | 2 | 56 | 14 | 24 | 4 | 0 | 13 °/₀ | | | |
| 25-6-28 | 7300 | 4 | 0 | 23 | 17 | 40 | 16 | 0 | 52 „ | | | 21-6-28. 1/50 mgr. B.C.G. |
| 4-7-28 | 14800 | 1½ | 0 | 26 | 9½ | 46 | 16 | 1 | 25 „ | | | |
| 23-7-28 | 10800 | 3 | 0 | 28 | 2 | 57½ | 9 | ½ | 8 „ | | | |
| 6-8-28 | 10350 | 4 | 0 | 27½ | 6½ | 49½ | 12½ | 0 | 22 „ | | | 28-7-28. Ontslag |
| 20-8-28 | 8650 | 2 | ½ | 16½ | 5½ | 68½ | 6½ | ½ | 9 „ | | | |
| 12-9-28 | 8650 | 3 | 0 | 21½ | 9½ | 54½ | 11½ | 0 | 6 „ | | | |
| 8-10-28 | 5520 | 0 | 0 | 6½ | 39½ | 50½ | 3½ | 0 | 2 „ | 2.3 5.1 | | |
| 22-10-28 | 8350 | 1 | 0 | 12 | 3½ | 74 | 9½ | 0 | 10 „ | | | |
| 2-11-28 | 9100 | 2½ | 0 | 20½ | 1½ | 69 | 6 | 0 | 5 „ | 1.9 4.7 | | |
| 17-11-28 | 7500 | 17 | 0 | 37 | 11½ | 23 | 11 | 0 | 35 „ | | | Hoest. |
| 7-3-29 | 12350 | 12½ | 0 | 25½ | 0 | 57 | 4½ | ½ | 0 „ | 2.3 5.1 | | |
| 14-3-29 | 9500 | 0 | 0 | 44 | 8 | 41 | 7 | 0 | 0 „ | | | Koorts. Opname. |

infiltraatje was 29 dagen na de injectie tegelijk met een zwakke Pirquet aanwezig. Het kleine infiltraat bleef voelbaar tot 5 maanden na de injectie. 39 Dagen na de opname werd het kind ontslagen en kwam weer in contact met de moeder. Ofschoon het kind al jong rachitis kreeg, en eenige acute ziekten doormaakte, waarvoor hij nog 1 keer korten tijd werd opgenomen, heeft hij zich toch aardig ontwikkeld, en was bij de laatste observatie, toen hij 10 mnd. oud was, geheel gezond. De Röntgenfoto van dezen laatsten datum vertoont wel een schaduw in de rechter hilus, doch het is zeer de vraag of deze van een specifieke afwijking afhankelijk is.

Het bloedbeeld ondervindt weinig invloed van de B. C. G. injectie. Alleen 4 dagen na de injectie was het aantal toxisch gekorrelde leucocyten iets vermeerderd.

**Leo H.** Klin. 1928-1929, No. 96. Eerste kind van een tuberculeuse moeder, die reeds meerdere malen haemoptoë heeft gehad, en volgens een op de polikliniek voor interne ziekten ingesteld onderzoek lijdt aan een niet actieve long-t.b.c., geregeld hoest en iets verhoogde temperatuur heeft. Een half-broer van de moeder is overleden aan long t.b.c., een tweede lijdt aan buik t.b.c. De vader is gezond, maar in zijne familie komen meerdere gevallen van t.b.c. voor.

Het kindje is à terme, zonder kunsthulp geboren op 27 September 1928; hij krijgt 3 weken uitsluitend borstvoeding, daarna een week bijvoeding met melk en water. 4 weken oud wordt hij op 24 October opgenomen, in goede conditie met een gewicht van 4390 gram. De voeding heeft de eerste weken in de kliniek wat moeilijkheden opgeleverd, zoodat tijdelijk eiwitmelkvoeding noodig is geweest. Op 28 November doet hij een griepinfectie op, zich openbarend door een plotselinge temperatuursstijging tot 39.1°. Deze vrij lichte infectie komt hij in een paar weken weer te boven.

Den 12den December, d.i. dus ongeveer 7 weken na de opname, als hij steeds een negatieve reactie van Pirquet heeft vertoond, spuit ik hem $^1/_{50}$ mgr. B. C. G. in 0.5 c.c. verdunningsvloeistof rechts interscapulair subcutaan in, wat hij zonder stoornis verdraagt. Den 4den Januari, dus 23 dagen na de

## Bloedonderzoek.

| Dat. | Aantal leucoc. | Eos. | Bas. | Segm. | Staafk. | Lymph. | Mon. | Türck | Tox. gr. | glob. alb. | Uitzakking | Bijzonderheden. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 26-10-28 | 7950 | 2½ | 0 | 20½ | 6 | 62 | 9 | 0 | 40 % | | | |
| 2-11-28 | 5400 | 5½ | ½ | 11 | 10½ | 62½ | 10 | 0 | 53 „ | 1.5 4.8 | | |
| 9-11-28 | 9750 | 2 | ½ | 22 | 10 | 55½ | 10 | 0 | 90 „ | | | |
| 16-11-28 | 8200 | 1½ | ½ | 26½ | 8½ | 54½ | 7½ | 1 | 53 „ | 2.1 4.8 | | |
| 3-12-28 | 6700 | ½ | 0 | 5 | 6½ | 82 | 7 | 0 | 78 „ | 2.4 4.1 | 16—125 | Griep. 12-12-28 $^1/_{50}$ mgr. B.C.G. |
| 18-12-28 | 9400 | 0 | 1 | 21 | 10 | 58 | 9 | 1 | 61 „ | | 10—116 | |
| 27-12-28 | 10500 | 1 | 0 | 21 | 5 | 69½ | 3½ | ½ | 62 „ | | | |
| 29-12-28 | | | | | | | | | | 2.3 4.7 | | |
| 5-1-29 | 10000 | 1½ | ½ | 13 | 9 | 69½ | 6½ | 0 | 43 „ | | | |
| 16-1-29 | 9700 | 2 | 0 | 12½ | 1 | 79 | 5½ | 0 | 22 „ | 2. 4.9 | 7—85 | |
| 30-4-29 | 10950 | 1½ | 1 | 22 | 3 | 67½ | 5 | 0 | 30 „ | | | Ontslag 19-1-29. |

injectie begint zich op de injectieplaats een heel klein infiltraatje te ontwikkelen met zeer geringe zwelling van de okselklieren aan beide kanten. Het infiltraatje wordt langzaam aan iets grooter, tot erwtgrootte bij zijn ontslag, dat plaats vindt op 19 Januari, omdat zijne ouders Leiden gaan verlaten. Hij heeft dan nog een negatieve Pirquet. Hij weegt 5520 gram. Hij is een wat bleek kind, doch heeft geen afwijkingen.

Ruim 3 maanden later, op 30 April, komt de vader met hem op de polikliniek. Leo's moeder is na een haemoptoë op 2 April ziek gebleven. Sindsdien komt het kind vrijwel niet meer bij zijne moeder in de kamer. Hij heeft zelf begin April bronchitis gehad, maakt het overigens goed, behoudens een lichte rachitis. Ofschoon hij sterk overvoed is, is hij niet te dik. Het infiltraat van de B. C. G. is intusschen verweekt, kersgroot, de huid daarover is niet hyperaemisch. Ik aspireer 2 cc. dikke etter, waarin het Ziehl-Neelsen praeparaat veel lange graciele bacillen aantoont, die weinig zuurvast zijn. Op een nu gemaakte foto is, evenals op de vorige foto's van 25 October en 22 November 1928 en 18 Januari 1929, geen afwijking.

**Epikrise.**

Dit kind, waarvan de moeder lijdt aan longtuberculose, die niet zoo inactief was, als het eerste onderzoek zou doen gelooven, werd op een leeftijd van 4 weken opgenomen. 7 Weken na de opname, toen hij nog niet geïnfecteerd bleek te zijn, kreeg hij $^1/_{50}$ mgr. B. C. G. ingespoten. Ruim 5 weken na de injectie, toen reeds 2 weken een infiltraat te voelen was, werd hij met nog negatieve Pirquet door de ouders thuis gehaald. Ruim 4½ mnd. na de injectie had hij een vrij groot abces op de injectieplaats, en maakte het goed. Een Röntgenfoto was negatief.

Of hier het bloed gereageerd heeft op de injectie is moeilijk te zeggen, omdat hij ingespoten werd, juist toen hij begon te herstellen van griep, en als gevolg van deze acute infectie een geringe linksverschuiving en veel toxisch gekorrelde leucocyten had. In ieder geval kan de reactie niet heftig geweest zijn.

**Dina K.** Klin. 1927-1928, No. 1792. De moeder van het kind, dat op 1 Augustus 1928 geboren is, lijdt aan longtuberculose na in de jeugd halskliertuberculose gehad te hebben. Zij gaf vroeger veel op, echter na de geboorte van dit, haar 2de kind, niet meer en gevoelt zich goed. Het eerste kind, nu 2 jaar oud, is in de kliniek verpleegd voor tuberculose (geboren 13 Augustus 1926, opgenomen 18 Januari 1927 met spina ventosa aan de hand en scrophulodermata, en verdachte plekjes in een long). De vader is gezond.

Vanaf de geboorte is het kind gevoed met koemelk, waaraan de dubbele hoeveelheid water en een groote hoeveelheid suiker toegevoegd werden. Bij deze minder juiste voeding, mogelijk mede door een verkoudheid, krijgt dit kind een dyspepsie, waarvoor hij op 24 September, dus bijna 8 weken oud, opgenomen wordt, met een gewicht van 3650 gram. De dyspepsie herstelt zich onder klinische behandeling snel, en de temperatuur die de eerste 2 dagen in de kliniek verhoogd is, daalt tot de norm. Behoudens eenige verkoudheden, die een enkele maal een even stijgen van de temperatuur veroorzaken en een griepinfectie op eind November, waarvan zij feitelijk eerst eind December geheel en al is genezen, heeft het kind het in de kliniek redelijk wel gemaakt, en kan dan ook op 18 Januari 1929 met een gewicht van 5550 gram in goede conditie ontslagen worden.

De B. C. G. toediening heeft plaats op 12 December 1928 $^1/_{50}$ mgr. in 0.5 cc. verdunningsvloeistof subcutaan rechts interscapulair, nadat de Pirquet-reactie bij herhaling negatief is gebleven en ook de op 4 October en 22 November gemaakte Röntgenfoto's geen aanwijzing hebben gegeven dat het kind reeds geïnfecteerd is.

25 dagen na de injectie, op 6 Januari, is voor het eerst de Pirquet heel zwak positief, 16 Januari iets sterker.

Bij dit kind hebben we weder de ontwikkeling van een abces op de injectieplaats beleefd. 23 dagen na de inspuiting is voor het eerst een klein infiltraat te voelen, dat groeit tot erwtgrootte bij ontslag 37 dagen na de injectie. Het infiltraatje wordt daarna nog iets grooter, bereikt op 1 Februari boongrootte, en is dan verweekt. Het is een goed afgekapseld abces, waaruit door aspiratie 1 cc. dikke etter geaspireerd wordt, waarna het abcesje op 11 Februari wat geslonken is, zoodat dan maar ½ cc. bloederige etter geaspireerd wordt. Men voelt nu bij betasting dat er boven

op het abcesje een klein hard knobbeltje zit, waarschijnlijk op de plaats, waar het abces bij de vorige punctie aangeprikt is. Een derde maal, op 21 Februari, wordt nog eens ± 1 cc. etter geaspireerd.

Het kind heeft intusschen kinkhoest gekregen, waarvoor het poliklinisch met vaccin wordt behandeld. Desondanks nemen de hoestbuien toe, het wordt koortsig en krijgt diarrhoe, en zoo wordt het kind op 19 Maart weer opgenomen met bronchitis en vermoedelijk verspreide bronchopneumonieën (op de Röntgenfoto is de rechtertop gesluierd). Veel hoestbuien 10 à 30 in de 24 uur, ernstig ziek. 25 Maart een convulsie. Op 27 Maart is het kind voor het eerst iets beter, de circulatie heeft zich wat hersteld, zoodat niet meer voortdurend zuurstof gegeven behoeft te worden. De temperatuur, die zich onregelmatig bewogen had tusschen 37° en 39.4°, ging 28 Maart dalen, kwam de volgende dagen niet boven de 38°, doch steeg 3 April plotseling tot 40°, het kind is weer duidelijk veel zieker, vooral op 5 April, als het kind bewusteloos is, oppervlakkig ademt, strabeert met het rechteroog, een weinig nekstijfheid heeft en een gespannen fontanel. De symptomen van K e r n i g en B r u d z i n s k y zijn afwezig. In het troebele lumbaalvocht worden plm. 800 cellen per $mM^3$. geteld; in een praeparaat van het sediment vinden wij polymorphkernige leucocyten en diplococcen, grootendeels extracellulair gelegen. Er uit gekweekt worden diplostreptococcen. Zuurvaste bacillen waren in het lumbaalvocht niet aanwezig.

Den volgenden ochtend reeds overlijdt het kind, nadat de temperatuur opgeloopen is tot 42.5°.

De reactie van Pirquet is nog nagegaan op 23 Maart 1929, is negatief; Mantoux op 3 April ook negatief.

Bloedonderzoek z. o. z.

**Sectie** 3 uur na den dood (mijn dank aan Prof. T e n d e l o o voor het ter inzage ontvangen van het sectieverslag), dat ik hier zeer verkort weergeef.

Hyperaemische slijmerige bronchitis en misschien bronchiolitis. Acuut emphyseem van de beide longen. Gedeeltelijke atelectase in beide longen. Acute stuwing in lever en nieren. Lichte korrelige zwelling van beide nieren. Lichte zwelling van bronchiale en mesenteriale klieren. Open foramen ovale. Schedelopening kon niet plaats hebben.

Microscopisch onderzocht ik een okselklier ter grootte van

## Bloedonderzoek.

| Dat. | Aantal leucoc. | Eos. | Bas. | Segm. | Staafk. | Lymph. | Mon. | Türck. | Tox. gr. | glob. alb. | Uitzakking. | Bijzonderheden. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 28-9-28 | 10425 | 0 | 0 | 13 | 27⅔ | 49⅔ | 9⅔ | 0 | 97 % | | | Dyspepsie. |
| 4-10-28 | 11000 | ⅔ | 0 | 20⅔ | 6⅓ | 69⅔ | 2⅓ | ⅓ | 90 „ | 2.4 5 | | |
| 12-10-28 | 8050 | 1 | 0 | 15 | 2½ | 80 | 1½ | | 97 „ | | | Verkouden. |
| 19-10-28 | 10000 | ½ | 0 | 25 | 8 | 62½ | 3½ | ½ | 82 „ | 2.3 5 | | ,, |
| 26-10-28 | 7600 | 1 | 0 | 16½ | 5 | 73½ | 3½ | ½ | 58 „ | | | |
| 2-11-28 | 7300 | 1½ | ½ | 17 | 4 | 74½ | 2 | ½ | 81 „ | | | |
| 9-11-28 | 12450 | 0 | 0 | 11 | 5½ | 78½ | 5 | 0 | 39 „ | | | ,, |
| 16-11-28 | 8550 | ½ | 0 | 14½ | 1 | 79½ | 4 | ½ | 48 „ | | | |
| 22-11-28 | 5350 | 1½ | 0 | 16½ | 3½ | 75 | 3 | ½ | 45 „ | 2.1 5 | 12–105 | Griep Hoesten. |
| 3-12-28 | 7900 | 1 | 0 | 11½ | 4 | 75½ | 7½ | ½ | 61 „ | | | Hoest. |
| 18-12-28 | 10100 | 2 | 0 | 17 | 4 | 67 | 9 | 1 | 62 „ | | 37–117 | 12-12-28 B.C.G. 1/50 mgr. Hoest |
| 27-12-28 | 7500 | 0 | 0 | 12 | 1½ | 83½ | 2 | 1 | 30 „ | | | |
| 29-12-28 | | | | | | | | | | 2. 5.2 | | |
| 5-1-29 | 15300 | ½ | 0 | 9 | 10 | 67½ | 15½ | 0 | 97 „ | | | |
| 16-1-29 | 11000 | 0 | ½ | 20½ | 5½ | 68 | 5½ | 0 | 17 „ | 2.1 4.5 | 15–105 | |
| 1-2-29 | 13350 | ½ | 0 | 9 | 10 | 67½ | 15½ | 0 | 97 „ | | | Ontslag op 19-1-29. |
| 11-2-29 | 18600 | 1½ | 0 | 16 | 2 | 74 | 6 | ½ | 92 „ | | | Tussis B.C.G. abces. |
| 20-3-29 | 51500 | 0 | 0 | 18 | 10½ | 67 | 4½ | 0 | 92 „ | | | Bronchopneumonie. |

een klein erwtje, waarvan seriecoupes werden vervaardigd: in de lymphfollikels zag ik wat kerndegeneraties, doch overigens geen afwijkingen.

Een bronchiale klier van dezelfde grootte: ook hier kerndegeneraties in de lymphfollikels en overigens geen afwijkingen. In een stukje long, dat met de klier in de coupes is gekomen: pneumonie, cellig exsudaat in de alveolen (leucocyten en fibrine).

Mesenteriaal klieren: geen afwijkingen.

Een stukje long uit het atelectatische gedeelte: cellig exsudaat in bronchi en bronchioli. Atelectatische en luchtarme alveolen met afgestooten epitheel en een enkele leucocyt. Veel leucocyten in de longvaten.

Een stukje long uit een schijnbaar gezond gedeelte: geen afwijkingen.

Een okselklier en een bronchiale klier heb ik met 10 % zwavelzuur volgens de methode van H o h n fijngewreven en geënt op eivoedingsbodems volgens H o h n, waarop geen bacillen gegroeid zijn.

De doodsoorzaak is hier dus duidelijk een acute meningitis geweest.

**Epikrise.**

8 weken oud wordt een kind opgenomen met voedingsstoornis. De moeder lijdt aan longtuberculose, die, gezien de tuberculose van het vorige kind, althans nog kort geleden, infectieus zal zijn geweest. De dyspepsie genas snel, en aangezien het bleek, dat het kind niet tuberculeus besmet was, werd het, nadat het ± 2½ maand in de kliniek verpleegd was, ingespoten met $^1/_{50}$ mgr. B. C. G. De reactie van Pirquet was 25 dagen na de injectie reeds zwak positief. 23 dagen na de injectie was reeds een infiltraatje voelbaar, dat grooter werd en 7 weken na de injectie geabcedeerd was. Fisteling kon voorkomen worden door herhaalde punctie s. Ontslag volgde 41 dagen na de injectie.

Ook dit kind werd in het reconvalescentie tijdperk van griep ingespoten en daardoor kon het bloedbeeld geen zuiver beeld van de reactie op de B. C. G. injectie geven. Toch is het waarschijnlijk,

dat het groote aantal toxisch gekorrelde leucocyten op 5-1-'29 te wijten is aan de B. C. G. injectie, evenals de linksverschuiving, die toen grooter was dan tijdens de griep.

Helaas werd het patiëntje reeds spoedig na het ontslag met kinkhoest besmet en moest reeds 2 mnd. na het ontslag weer opgenomen worden met bronchopneumonie, waarvan het ernstig zick was. Een meningitis, die zich ontwikkelde nog voor de pneumonie geheel genezen was, sleepte het kind in korten tijd ten grave. Een lumbaalpunctie had uitgemaakt, dat het een acute etterige meningitis was met veel polynucleaire cellen, die veroorzaakt werd door coccen. Hieruit blijkt hoe nuttig nauwkeurige klinische observatie in dergelijke gevallen is. Was ons ter oore gekomen, dat het kind thuis aan meningitis was overleden, dan was wellicht de meningitis voor een tuberculeuse gehouden. Bij de sectie bleek niets van een tuberculeuse infectie.

**Pieter P.** Klin. 1928-1929, No. 319. Patiëntje wordt op 29 November 1928, 1 maand oud, met een gewicht van 2580 gram opgenomen, omdat hij de laatste dagen erg hoest en afgevallen zou zijn. Hij is het elfde kind, 8 kinderen zijn nog in leven. 2 Kinderen zijn 17 dagen en 5 weken oud overleden, één kort geleden op een leeftijd van 17 maanden aan longtuberculose (in de Kinderkliniek). Overigens zijn alle kinderen gezond. De vader, die schipper is, lijdt aan long t.b.c., geeft nu en dan bloed op; hij is slechts 1 dag in contact met Pieter geweest.

Het kind is thuis ondervoed met melkmengsels, het is een sterk vermagerd kind, bij wien behalve een roode keel en rechts achter wat ruw ademen, geen afwijkingen gevonden worden. In de kliniek is de hoest na een week geheel over. De voeding heeft niet veel moeite gegeven. Hij is snel in gewicht toegenomen. De wekelijks verrichte reactie van Pirquet is steeds negatief, evenals de reactie van Mantoux op 12 Januari, als hij dus 6½ week in de kliniek vertoefd heeft. Den 13den Januari dienen we hem $^1/_{50}$ mgr. B. C. G. in 0.2 cc. verdunningsvloeistof onderhuids rechts tusschen de schouderbladen toe. Evenmin als de andere kinderen heeft hij hierop met temperatuursverhooging of anderszins gereageerd. Behalve een hardnekkig erythema natum, waar-

mede hij was opgenomen en dat meerdere weken noodig had om te genezen, en een eczeem op het behaarde hoofd en het voorhoofd, ging alles goed tot het eind van Januari. Van dan af begint een lijdensgeschiedenis. Het begint met een otitis media, die paracentese van beide trommelvliezen noodig maakte op 3 Januari. Wekenlang blijven de ooren afscheiden. Op den groei heeft dat nog weinig invloed, doch dan krijgt hij eind Januari griep met pneumonie (duidelijk op de foto's van 2 en 8 Maart), waardoor de algemeene toestand sterk lijdt, en het gewicht ongeveer 600 gram daalt in een paar weken, vooral toen de toestand door dysenteriforme diarrhoe gecompliceerd werd. Met tanninclysmata en eiwitmelk in stijgende hoeveelheden, komt patiënt ook dit te boven, en half April is hij vrijwel hersteld, maar is duidelijk anaemisch geworden.

Op de B. C. G. injectie is eerst na 2 maanden een voelbaar infiltraatje gevolgd; de reactie van Pirquet is op 30 Maart twijfelachtig, evenals een reactie van Mantoux op 3 April, doch op 22 April is de reactie van Pirquet ontwijfelbaar positief, doch later op 3 Mei weer twijfelachtig. Op 30 April bemerken wij plotseling tot onze verrassing, dat het infiltraat van de B. C. G., d.i. dus pas 3½ maand na de injectie en kort nadat er een allergie voor tuberculine is opgetreden, verweekt is, en dat zich een kersgroot abcesje ontwikkeld heeft waarover de huid roodgekleurd is; de parathoracale klieren rechts zijn alle gezwollen, als boontjes. Ik aspireer er dan 1 cc. dikke etter uit en omdat het abces zich telkens weer vult en de huid boven het abces, dat door een geinfiltreerde wal omgeven wordt, zoo dun is, moet ik dat herhalen op 3, 4, 7 en 16 Mei, waarbij ik de eerste maal 1 cc, verder telkens ½ cc. etter of met etter vermengd bloed opzuig. Na de laatste punctie, toen de klieren al aanmerkelijk geslonken waren, blijft het rustig. De Röntgenfoto van 30 April is negatief.

Afgezien van een lichte anaemie gaat patiëntje in goeden toestand naar huis op 23 Mei 1929.

Bloedonderzoek z. o. z.

**Epikrise.**

Een maand na de geboorte werd een kind van een vader, die aan longtuberculose lijdt, en die nog kort geleden een jong kind aan tuberculose verloren had, in de kliniek opgenomen. Nadat

## Bloedonderzoek.

| Dat. | Aantal leucoc. | Eos. | Bas. | Segm. | Staafk. | Lymph. | Mon. | Türck. | Tox. gr. | glob. alb. | Uitzakking | Bijzonderheden. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20-12-28 | 12350 | ½ | 0 | 91½ | 12½ | 68 | 9½ | 0 | 99 % | | 23—135 | Erythema natum. |
| 29-12-28 | | | | | | | | | | 1.5 4.7 | | |
| 5-1-29 | 6500 | 1½ | 0 | 3½ | 6 | 86½ | 2 | ½ | 63 „ | | | Eczeempje hoofd. |
| 12-1-29 | 10400 | 2½ | 0 | 5 | 11 | 78½ | 3 | 0 | 94 „ | 1.5 5. | 22—130 | „ „ |
| | | | | | | | | | | | | 13-1-29. 1/30 mgr. B.C.G. onderhuids, Eczeem |
| 21-1-29 | 12150 | 4½ | 0 | 6 | 12½ | 73 | 3½ | ½ | 59 „ | | | nog niet genezen. |
| 2-2-29 | 10450 | 2 | 0 | 7½ | 12½ | 58½ | 9½ | 1 | | 2.3 4.7 | 33—117 | Otitis media. |
| 13-2-29 | 8300 | 3½ | ½ | 12½ | 14½ | 61 | 7½ | ½ | 98 „ | | | „ „ |
| 20-2-29 | 11500 | 1 | 0 | 9 | 20½ | 62½ | 5½ | 1½ | 96 „ | 2.7 4.7 | 35—147 | „ „ |
| 27-2-29 | 9700 | 5½ | 0 | 9½ | 15½ | 62½ | 6 | 1 | 94 „ | | | Griep. |
| 11-3-29 | 21750 | 3 | 0 | 21 | 14 | 60 | 2 | 0 | 100 „ | | | Pneumonie. |
| 4-4-29 | 13750 | 1 | ½ | 13 | 1½ | 80 | 4 | 0 | 83 „ | | 71—150 | Anaemie. |
| 18-4-29 | | | | | | | | | | 2.8 4.2 | | |
| 26-4-29 | 11000 | 2½ | ½ | 13 | 1½ | 76½ | 6 | 0 | | | | 30-4-29 B C.G. abces |
| 6-5-29 | 15200 | 0 | 0 | 9 | 3⅓ | 80⅓ | 6 | 2⅓ | 89 „ | 2.6 4.2 | 21—136 | 23-5-29. Ontslag. |

hij 6½ week in de kliniek was geweest, en niet met tuberculose besmet bleek te zijn, werd $^1/_{50}$ mgr. B. C. G. ingespoten. De reactie van Pirquet was eerst ruim 2½ mnd. na de injectie positief. Het infiltraat, dat 2 mnd. na de injectie pas duidelijk voelbaar was geworden, was eerst 3½ mnd. na de injectie geabcedeerd. Herhaalde punctie kon fisteling voorkomen. Dit kind maakte kort na de inspuiting verschillende ziekten door: achtereenvolgens otitis media, pneumonie en dysenteriforme diarrhoe, doch kwam dat alles te boven, al moest hij het bekoopen met een lichte anaemie, die voor een deel wel de verhoogde uitzakkingssnelheid der roode bloedlichaampjes op zijn geweten zal hebben. De acute infecties hadden het bloedbeeld ook veranderd in den zin van linksverschuiving en veel toxisch gekorrelde leucocyten. Een reactie op de B. C. G. is daardoor uit het bloedbeeld niet af te lezen. Tijdens het abces had hij veel toxisch gekorrelde leucocyten, doch geen linksverschuiving. Ruim 4 mnd. na de injectie werd het kind in goeden toestand ontslagen.

Verdere observatie zal plaats hebben.

**Engbert S.** Poliklin. 1928-1929, No. 1088. Geboren op 12 Januari 1929. Zijn vader heeft een open long t.b.c., waarvoor hij sinds 6 jaar behandeld wordt. Hij is de laatste jaren vrij goed, zoodat hij een lichte betrekking vervullen kan. Het oudste kind van 7 jaar is gezond, het tweede is bijna 2 jaar geleden op ongeveer 2-jarigen leeftijd aan t.b.c.-meningitis overleden. Patiënt is het derde kind. De bevalling heeft plaats gehad in een ziekeninrichting, ten einde contact van het kind met den vader te vermijden. Daags na de geboorte is het kind onderhuids ingespoten met $^1/_{50}$ mgr. B. C. G. in 0.2 cc. verdunningsvloeistof onderhuids tusschen de schouderbladen. Ook dit zeer jonge kind heeft hierop niet gereageerd met temperatuursverhooging. Op 13 Februari is een duidelijk erwtgroot infiltraatje aanwezig, de okselklieren zijn niet gezwollen; de reactie van Pirquet is dan reeds duidelijk positief, dus op den 31sten dag na de injectie. Op 17 Februari gaan moeder en kind naar huis, zoodat het kind dan in contact komt met den vader.

Hij groeit goed, aanvankelijk 6 weken met uitsluitend borstvoeding, daarna met bijvoeding van karnemelkpap.

Den 17den Mei 1929, dus op een leeftijd van ruim 4 maanden, zie ik hem nog eens terug. Het kind maakt een gezonden indruk. Hij is de laatste week wat verkouden, hoest wat en heeft wat frequente ontlasting. Van het B. C. G. infiltraat is niets meer te voelen; in beide oksels enkele erwtgroote harde kliertjes. Hij heeft wat roode keel, doch overigens zijn geen afwijkingen bij hem te vinden. Een Röntgenfoto vertoont geen afwijkingen. In het bloed heeft hij 8250 witte bloedcellen per $mM^3$., waarvan 1½ % eosinophilen, 16 % segmentkernige, 3½ % staafkernige, 73 % lymphocyten, 5½ % monocyten en ½ % Türcksche cellen.

**Epikrise.**

Vanaf de geboorte werd een kind geïsoleerd gehouden van zijn tuberculeusen vader, die twee jaar geleden een kind aan tuberculose verloren had. Een maand na de injectie had zich een infiltraatje gevormd, en was de Pirquet-reactie positief. 35 Dagen na de vaccinatie kwam het kind in contact met den vader. Op een leeftijd van ruim 4 maanden was het infiltraat reeds verdwenen. Het kindje maakt het goed, had geen afwijkingen in zijn bloedbeeld, een Röntgenfoto van de borstkas was negatief.

**Wilhelmina O.** Klin. 1928-1929. No. 831. Geboren op 16 Maart 1929. De moeder is bevallen op de verloskundige afdeeling, omdat zij aan open longtuberculose lijdt. Zij hoest sinds 8 jaar, geeft meermalen 's jaars bloed op, voor het laatst in den afgeloopen winter, waarna zij 6 weken in een rustoord is geweest. Zij was voordien sterk vermagerd en was dikwijls koortsig. Na de rustperiode is het beter gegaan. Dit kind is haar zevende. De oudste is 12 jaar, lijdt aan halsklier t.b.c. en is opgenomen in het internaat van de Leidsche Buitenschool. De tweede is 4 weken na de geboorte overleden, de overige kinderen zouden gezond zijn.

Op den leeftijd van 6 dagen is het kind, dat op de verloskundige afdeeling buiten contact met de moeder is gehouden, overgeplaatst op de kinderafdeeling. Het weegt 3480 gram en is gezond. Tot en met 2 Mei krijgt het gedeeltelijk

**Bloedonderzoek.**

| Dat. | Aantal leucoc. | Eos. | Bas. | Segm. | Staafk. | Lymph. | Mon. | Türck | Tox. gr. | glob. alb. | Uitzakking | Bijzonderheden. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25-3-29 | 7700 | 0 | 0 | 13½ | 2 | 78½ | 6 | 0 | 45 % | | | |
| 3-4-29 | 9750 | ½ | 0 | 19½ | 3½ | 61½ | 12½ | 0 | 33 „ | | 3—66 | |
| 12-4-29 | | | | | | | | | | 2.1 4.5 | | |
| 18-4-29 | 8600 | 1½ | 0 | 17½ | 1½ | 76 | 3½ | 0 | 43 „ | 2.3 4.8 | 4—100 | 13-4-29. 1/20 mgr. B.C.G. |
| 26-4-29 | 10450 | 0 | 0 | 15 | ½ | 77 | 7 | ½ | | | | |
| 6-5-29 | 14950 | ½ | 0 | 24½ | 3 | 64½ | 7½ | 0 | 15 „ | 2.8 4.3 | 10—103 | |
| 15-5-29 | 7550 | ½ | 0 | 12½ | ½ | 82 | 4 | ½ | 15 „ | | | |

vrouwemelk, daarna uitsluitend kunstmatige voeding. De eerste 4 weken groeit het kind langzaam, zoodat op 19 April het gewicht 3700 gr. is, maar daarna is het flink gaan groeien.

Zooals te verwachten was bleef de reactie van Pirquet negatief en zoo is op 13 April $^1/_{20}$ mgr. B. C. G. onderhuids rechts tusschen de schouderbladen toegediend, wat zonder reactie verdragen wordt. Op 4 Mei is voor het eerst een infiltraatje voelbaar, dat heel klein blijft. De reactie van Pirquet is positief op 8 Mei 1929, dus 26 dagen na de inspuiting. Een Röntgenfoto op 30 April genomen is negatief. Ontslag op 27 Mei 1929.

Bloedonderzoek zie vorige blz.

**Epikrise.**

Een kind van een moeder met chronische long t.b.c. bracht een kind ter wereld, dat direct na de geboorte geïsoleerd werd, en op een leeftijd van 6 dagen in de kliniek werd opgenomen. 4 Weken oud kreeg het $^1/_{20}$ mgr. B. C. G. ingespoten, waarna op den 26sten dag de reactie van Pirquet positief werd. Reeds eenige dagen te voren was een infiltraat voelbaar geworden, dat klein bleef. Bij het ontslag, ongeveer 2½ mnd. na de geboorte, was het kind in goeden welstand. Verdere observatie zal nog geschieden. Behoudens een geringe verhooging van het aantal toxische korrels in de leucocyten direct in aansluiting op de vaccinatie, leverde het bloedbeeld niets afwijkends op.

Na deze gedetailleerde beschrijving van ieder kind afzonderlijk, wil ik thans een samenvatting geven van de waarnemingen, die ik bij hen gedaan heb.

Geen van de kinderen heeft temperatuursverhooging gekregen na de inspuiting, niet direct daarna en ook niet in den tijd dat zich een abces vormde. De plaatselijke reactie liep sterk uiteen. Bij de 5 kinderen, die wij $^1/_{20}$ mgr. B. C. G. inspoten, was een infiltraat palpabel na resp. 17 d., 18 d., 22 d., 29 d. en 2 mnd., bij de 5 kinderen, die $^1/_{50}$ mgr. gehad hebben na resp. 23 d., 23 d., 29 d., binnen een maand en na 2 mnd. De kleine getallen laten

niet toe te beslissen of na $^1/_{20}$ mgr. een infiltraat eerder optreedt dan na $^1/_{50}$ mgr. Met de abcesvorming is het niet anders gesteld, uit beide groepen kinderen ontstaat er bij 3 van de 5 abcesvorming, bij de kinderen met $^1/_{20}$ mgr. aantoonbaar na resp. 2½ maand, ± 2½ maand en bijna 3 maanden, bij die met $^1/_{50}$ mgr. na resp. 1½ mnd., 3½ mnd. en 4 mnd. Het groote percentage kinderen bij wie zich een abces ontwikkelde, heeft mij verwonderd. Immers met deze hoeveelheden wordt opgegeven, dat abcesvorming als regel uitblijft. Zoo zegt Weill-Hallé[1]), die tot September 1928 23 (primo)vaccinaties subcutaan had verricht, dat bij doses van $^1/_{50}$ mgr. abcesvorming uitblijft. Parisot en Saleur[2]) zagen na injectie van $^1/_{100}$ mgr. bij 318 personen in 5 % suppuratie. Een geringe regionaire klierzwelling zag ik dikwijls, alleen bij Pieter P., bij wien de abcesvorming na 3½ mnd. optrad, ontstond klierzwelling van eenige beteekenis. Ook ben ik eenigszins verbaasd geweest in de uitgenomen okselklier van Dina K., geen enkele afwijking aan te treffen, ook geen litteekens. Het aantal tot de regionaire klieren doorgedrongen bacillen is blijkbaar gering geweest, anders had men hierin nu en dan abcesvorming verwacht.

In de etter vond ik steeds veel leucocyten en detritus naast een kleiner of grooter aantal zuurvaste staafjes. Vele malen heb ik getracht uit de geaspireerde etter de B. C. G. terug te kweeken; ik probeerde dat vooral door directe enting van etter op voedingsbodems van Petroff of Hohn, doch ook op de methode van Petroff na voorbehandeling met loog of op de methode van Hohn na voorbehandeling met zwavelzuur. Het mocht mij eerst kort geleden met de etter van Pieter P. gelukken. Van 5 Petroff buisjes, die met de etter direct geënt waren, werd één begroeid door 2 kleine kolonies na 4 weken. Deze cultuur wordt nader

[1]) Soc. de Péd., 12 Juni 1928.
[2]) Acad. de Méd., 12 Juni 1928.

onderzocht. Het is een merkwaardige eigenschap van B. C. G., dat hij zich zelden laat terugkweeken als hij wat langeren tijd in het lichaam heeft vertoefd. Ook Lange en Lydtin[1]) hebben daarop gewezen.

Over mijne ervaring met de inspuiting van de etter bij caviae heb ik reeds in Hoofdstuk III geschreven. Bij deze dieren vertoonden zich geen ziekteverschijnselen na de etterinspuiting, zoodat ik geen virulentieverhooging van de B. C. G. kon aantoonen. Het was niet te verwonderen, dat zich bij al deze dieren een gevoeligheid voor tuberculine ontwikkelde, daar zich in de etter steeds veel bacillen bevonden.

Bij alle kinderen, die met B. C. G. ingespoten waren, was de reactie van Pirquet positief voordat zij de kliniek verlieten, behalve bij één, die pas 14 dagen na zijn ontslag voor het eerst positief reageerde. De tijd van optreden is bij de kinderen met $^1/_{20}$ mgr. resp. 17 d., 18 d., 26 d., 29 d. en 2 mnd., bij die met $^1/_{50}$ mgr. resp. 23 d., 25 d., 29 d., binnen 31 d. en 3½ mnd., misschien dus bij de kinderen, die $^1/_{20}$ mgr. krijgen, iets eerder dan bij de kinderen, die $^1/_{50}$ mgr. gehad hebben. Dat de tijd van optreden van de tuberculine gevoeligheid afhankelijk is van de dosis, is in overeenstemming met hetgeen men weet van experimenteele infecties met t.b.c. bij caviae (Debré[2]) ) en met de ervaringen van Wallgren[3]) met intracutane B. C. G. injecties. De reactie van Pirquet, ook die van Mantoux is altijd maar uiterst zwak, sterke reacties hebben wij bij de kinderen nooit gezien (evenmin bij de proefdieren). Dat na subcutane toediening steeds gevoeligheid voor tuberculine ontstaat, is in overeenstemming met de bevindingen van Weill-Hallé[4]),

[1]) Zschr. f. Hyg. u. Inf. Kr., 108, 1928, 808.
[2]) C. R. Soc. de Biol., 1920, 986 en Ann. de Méd., 9, 1921, 443 en 454.
[3]) Journ. Am. Med. Ass., 91, 1928, 1876.
[4]) Arch. de Méd. des Enf. 31, 1928, 517.

Heimbeck (bij volwassenen) [1]) en Troisier (idem) [2]).

Omtrent het bloedonderzoek valt het volgende te zeggen: Direct in aansluiting aan de B. C. G. inspuiting stijgt het aantal toxisch gekorrelde leucocyten, bij de meesten slechts weinig, bij enkelen tot 100 %. De individueele verschillen zijn groot, wat ook blijkt bij een verdere beschouwing der tabellen.

Vergelijken wij als twee uitersten, die van Wilhelmina O. (het laatste kind) en van Willen v. d. Z. (het eerste kind): terwijl Wilhelmina, behalve een zeer geringe stijging van het aantal toxisch gekorrelde leucocyten direct na de inspuiting, niet de minste verandering in het bloedbeeld vertoont, heeft Willem een vrij heftige reactie: in aansluiting aan de injectie een stijging van het aantal toxisch gekorrelde leucocyten tot 100 % met een maandenlang op diezelfde hoogte blijven. Als het abces zich ontwikkelt, stijgt het aantal witte bloedcellen, en treedt er linksverschuiving op, die van niets anders dan van het abces afhankelijk kan zijn, en die zich 3 maanden handhaaft. De verhoogde uitzakkingssnelheid der roode bloedlichaampjes verraadt dat er ook in het bloedplasma veranderingen hebben plaats gehad, ofschoon wij geen veranderingen in het albumine en globuline gehalte vinden.

De andere kinderen staan tusschen deze uitersten in: Anton T. staat, wat de heftigheid van de reactie betreft, nog het meest aan de zijde van Willem v. d. Z., de anderen meer aan den kant van Wilhelmina O. De beoordeeling van de tabellen van Leo H., Dina K. en Pieter P. wordt bemoeilijkt, doordat andere ziekten invloed hadden gehad op de bloedsamenstelling.

Uit de bestudeering van het boed blijkt dus:

1. een groot verschil in individueele gevoeligheid;
2. de reactie blijft als regel beperkt tot een vermeerdering van

[1]) Ann. Past., 42, 1928, 170.
[2]) Pr. Méd., 1929, I, 137.

het percentage toxisch gekorrelde leucocyten, en geringe linksverschuiving;

3. de eventueel opgetreden veranderingen in de bloedsamenstelling verdwijnen zoodra het plaatselijk B. C. G. proces tot rust komt.

Leeren de lotgevallen van de kinderen na het vertrek uit de kliniek iets omtrent een verworven immuniteit tegen tuberculose? A priori kan men reeds besluiten, dat eventueel vrijblijven van tuberculose bij zulk een kleine groep kinderen niet wettigt tot het besluit, dat de vaccinatie succes heeft gehad, te meer waar men deze groep niet kan vergelijken met een andere gelijksoortige groep, die niet gevaccineerd is. Zouden er bij de groep gevaccineerde kinderen wel tuberculosegevallen voorkomen, dan zou men kunnen besluiten, dat de vaccinatie lang niet altijd succes heeft.

Nu zijn er bij onze groep kinderen tot nu toe geen zekere gevallen van tuberculose voorgekomen. Alleen waren de foto's van Reinier K. zeer verdacht, en die van Willem van der Z. wat dubieus, doch de klinische bevindingen wettigen voorloopig niet de uitspraak dat deze kinderen aan tuberculose lijden.

Voorzoover daarover publicaties verschenen zijn, schijnt B. C. G. slechts door weinigen onderhuids gegeven te worden. De meeste klinici, die het op deze wijze toedienen, doen dit alleen bij die kinderen, die in de eerste 10 dagen na de geboorte niet per os gevaccineerd waren, o.a. Weill-Hallé, die wel een statistiek over de gevaccineerde kinderen geeft, doch niet afzonderlijk voor de onderhuids ingespoten kinderen en die, welke de B. C. G. per os gehad hebben.

Parisot en Saleur[1]) vermelden, dat zij 318 personen van enkele weken tot 16 jaar oud, subcutaan $^1/_{100}$ mgr. B. C. G. toedienden, zoowel uit gezond milieu als uit besmet milieu, doch publiceeren geen gegevens over het resultaat.

---

[1]) Ac. de Méd. van 12 Juni 1928.

Wallgren [1]), die niet subcutaan, maar intracutaan $^1/_{10}$ mgr. B. C. G. toedient, en dat herhaalt wanneer na 6 weken geen allergie (Mantoux met 1 mgr. tuberculine) is opgetreden, heeft bij 35 kinderen uit t.b.c. milieux, die hij in 1927 en 1928 vaccineerde, nooit t.b.c. zien optreden (onderzoek om het half jaar. X-foto).

In dit verband wil ik ook een publicatie van Heimbeck [2]) vermelden. Hij heeft bij 522 volwassenen, die een negatieve Pirquet hadden, $^1/_{20}$ mgr. B. C. G. (bij een klein aantal $^3/_{100}$ mgr.) subcutaan ingespoten en zag daarbij slechts zelden abcesvorming. Het meest vermeldenswaard is wel, dat onder de leerling-verpleegsters, als zij met negatieve Pirquet aangenomen werden, in de jaren voor 1927 geregeld veel tuberculose gevallen voorkwamen, zoo in

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1924 | bij | 51 | leerl.verpleegsters | met | negatieve | Pirquet | 5 | t.b.c. |
| 1925 | „ | 72 | „ | „ | „ | „ | 8 | „ |
| 1926 | „ | 62 | „ | „ | „ | „ | 11 | „ |

doch in:

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1927 | bij | 44 | met neg. Pirquet | gevaccineerd | met B. C. G. | geen | t.b.c. |
| | „ | 12 | „ „ | „ | niet gevaccineerd | 4 | „ |

Het is te betreuren, dat wij dus voorloopig niet over gegevens beschikken, die een beoordeeling van het nut der subcutane injectie aantoonen. Wij mogen echter hopen, dat na verloop van tijd, wanneer het aantal gevaccineerde kinderen grooter is geworden en langere observatie heeft plaats gehad, een oordeel over het nut van de subcutane B. C. G. toediening mogelijk is. En als wij dan ook beschikken over betrouwbare statistieken (zooals die van Heynsius van den Berg [3]) en Sayé [4]), die voor-

---

[1]) Journ. Am. Med. Ass., 91, 1928, 1876.
[2]) Ann. Past., 42, 1928, 170.
[3]) Geneesk. Bl., 27, 1929, No. 1.
[4]) Rev. de la Tub., 7, 1927, 668.

loopig nog over een te klein aantal kinderen beschikken) van per os gevaccineerde kinderen, zal zoodoende uitgemaakt kunnen worden, welke wijze van toediening eventueel het meest aanbevelenswaard is.

## CONCLUSIES.

1. Men is gerechtigd B. C. G. toe te dienen aan kinderen, die aan besmetting met tuberkelbacillen bijzonder blootstaan.
2. Men diene B. C. G. bij voorkeur subcutaan toe, in een dosis van $^1/_{20}$ mgr. Perorale toediening is niet aanbevelenswaardig.
3. Behalve bij pasgeborenen ga men niet over tot B. C. G. toediening, dan nadat men zich er van overtuigd heeft, dat de kinderen nog niet met tuberkelbacillen besmet zijn. Daartoe is het noodig de kinderen gedurende 6 weken vóór de B. C. G. injectie te isoleeren, en te observeeren.
4. Na de B. C. G. injectie houde men de kinderen nog minstens een maand buiten contact.
5. Subcutane B. C. G. toediening heeft steeds gevoeligheid voor tuberculine ten gevolge.
6. De veranderingen in de bloedsamenstelling na de B. C. G. toediening zijn gering, hetgeen in overeenstemming is met de ervaring, dat de infectie met B. C. G. geen heftige is.
7. De B. C. G. is na een korter of langer durend verblijf in het lichaam van mensch of dier niet in virulentie verhoogd.
8. Een oordeel omtrent de waarde van B. C. G. als voorbehoedend vaccin is nog niet te geven. Langdurige observatie is daartoe noodig.

# STELLINGEN.

# STELLINGEN.

I.

De onderhuidsche toediening van B. C. G. is te verkiezen boven de perorale.

II.

Een bij herhaling sterk positieve reactie van Pirquet bij een kind, dat met B. C. G. gevaccineerd is, wijst op tuberculeuse besmetting.

III.

Het ontstaan van oedemen is niet afhankelijk van de albumine-globuline verhouding in het bloedserum.

IV.

Bij ileus en andere ziekten, die met abundant braken gepaard gaan, is het geïndiceerd, om, onder contrôle van het chloridengehalte van het bloedplasma, groote doses keukenzout in het lichaam te brengen.

V.

Patiënten met een galfistel geve men de eigen gal te drinken.

VI.

Het gebruik van thalliumacetaat als ontharingsmiddel is te veroordeelen.

VII.

De aanwezigheid van argininesplitsend ferment in tumoren pleit voor snellen groei, maar niet voor maligniteit.

VIII.

Het is niet waarschijnlijk, dat in de „nodules de Ranvier'' kitsubstantie voorkomt.

IX.

Intensief huisbezoek is voor een goede ontwikkeling van de zuigelingenbescherming ten plattelande een dringend vereischte.